

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum
Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft

DISSERTATION

**Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Kindern und
Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ewelina Türk

Datum der Promotion: 25.06.2023

I Inhaltsverzeichnis

II	Abkürzungsverzeichnis.....	5
III	Tabellenverzeichnis	7
IV	Abbildungsverzeichnis.....	9
V	Abstract (Deutsch).....	10
VI	Abstract (English).....	12
1	Einleitung.....	14
1.1	Epidemiologie	14
1.2	Ätiologie.....	14
1.3	Klassifikation der JIA.....	15
1.4	Konsequenzen und Auswirkungen der JIA	20
1.5	Lebensqualität	21
1.5.1	Definition und Messbarkeit von gesundheitsbezogener Lebensqualität	22
1.5.2	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA.....	22
1.6	Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit und Fragestellung.....	23
2	Methoden	25
2.1	Beobachtungsstudie ICON	25
2.2	Patienten.....	26
2.3	Datenerhebung	26
2.3.1	Erhebungsinstrumente	28
2.4	Datenerfassung und Datenmanagement.....	31
2.5	Statistische Auswertung.....	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Beschreibung der Studienpopulation	33
3.2	Zusammenhänge zwischen allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität und soziodemographischen Parametern.....	40
3.3	Zusammenhänge zwischen allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität und Krankheitsparametern	48
3.4	Multivariable Analyse der mit der Lebensqualität assoziierten Faktoren.....	55
4	Diskussion	58
4.1	Limitationen.....	67
4.2	Zusammenfassung.....	69
VII	Literaturverzeichnis.....	71
VIII	Eidesstattliche Versicherung	84
X	Lebenslauf.....	85

XI Publikationsliste	85
XII Danksagung.....	87

Hinweis: Allein aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten für alle Geschlechter.

II Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANA	antinukleäre Antikörper
bDMARD	biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
cJADAS	clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score (ohne BSG)
cJADAS-10	clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score (ohne BSG) von zehn Gelenken
csDMARD	conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire
CHQ	Child Health Questionnaire
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drug
DRFZ	Deutsches Rheumaforschungszentrum
et al.	et alia, et alii, et aliae
HAQ	Stanford Health Assessment Questionnaire
HLA	human leukocyte antigen
HLA-B27	human leukocyte antigen B27
HRQoML	Health related Quality of My Life
ICON	Inception cohort of newly-diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IQR	interquartile range
JADAS	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JAQQ	Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
<i>MW</i>	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	nicht anwendbar
NRS	Numerische Rating Skala
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
QoML	Quality of My Life

PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
RF	Rheumafaktor
<i>SD</i>	Standardabweichung
u.a.	unter anderem

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ausschlusskriterien je JIA-Kategorie nach ILAR-Klassifikation	17
Tabelle 2:	Soziodemographische Merkmale der Kinder und Jugendlichen	34
Tabelle 3:	Krankheitsspezifische Merkmale der Patienten	35
Tabelle 4:	Arzt- und elternberichtete Krankheitsparameter (Krankheitsaktivität, Gesundheitszustand, Alltagsfunktion und Schmerzender Patienten) bei Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	35
Tabelle 5:	Medikamentöse Behandlung der Patienten bei Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	36
Tabelle 6:	Übersicht zu den einzelnen Teilbereichen der allgemeinen (PedsQI 4.0) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (PedsQI 3.0) zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	38
Tabelle 7:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten nach Wohnregion zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	44
Tabelle 8:	Allgemeine Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up je nach Schulabschluss der Eltern.....	47
Tabelle 9:	Allgemeine Lebensqualität der Patienten (PedsQL 4.0) zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up je nach Art der Berufsausbildung der Eltern	48
Tabelle 10:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up in Abhängigkeit vom Gelenkbefallsmuster.....	51
Tabelle 11:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up in Abhängigkeit von Krankheitsaktivitätszuständen (Kategorien nach Consolaro ⁷⁹)	53
Tabelle 12:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zum Beobachtungsbeginn und 12-Moants-Follow-up in Abhängigkeit vom Ausmaß körperlicher Einschränkungen (CHAQ-Kategorisierung nach Dempster ⁷⁵).....	54
Tabelle 13:	Assoziation zwischen allgemeiner Lebensqualität (PedsQL 4.0) und soziodemographischen und klinischen Parametern zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (multivariable Regressionsanalyse).....	57
Tabelle 14:	Vergleich der vorliegenden Arbeit zu anderen Studien mit Inzeptionskohorten zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA	60

Tabelle 15: Vergleich zu anderen Studien zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA61

IV Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen nach JIA-Kategorie zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up.....	40
Abb. 2:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) je Lebensbereich zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	37
Abb. 3:	Krankheitsspezifische Lebensqualität (PedsQL 3.0) je Lebensbereich zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	38
Abb. 4:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen nach Alter (gruppiert) zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up	41
Abb. 5:	Regionale Zugehörigkeit der Patienten (in %)	42
Abb. 6:	Einteilung der Bundesländer in West und Ost (link) und Nord und Süd (rechts) .	43
Abb. 7:	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up nach Haushaltsgröße (exklusive Patienten).....	45
Abb. 8:	Krankheitsaktivität, bewertet durch den Arzt auf einer NRS, zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range).....	49
Abb. 9:	Globalbewertung des Gesundheitszustandes (anhand NRS) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)	50
Abb. 10:	Relative Verteilung eines oligo- oder polyartikulären Gelenkbefalls bei den Kindern und Jugendlichen mit JIA zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up.....	51
Abb. 11:	Krankheitsaktivität (bewertet anhand des cJADAS-10, Score 0-30) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range).....	52
Abb. 12:	Funktionseinschränkungen (bewertet anhand des CHAQ) der Kinder und Jugendlichen mit JIA zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)	53
Abb. 13:	Schmerzstärke (bewertet anhand einer NRS) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und 12-Moants-follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range).....	55

V Abstract (Deutsch)

Einleitung: Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter¹⁻⁴. Die JIA umfasst verschiedene Krankheitsbilder, die mit Schmerzen, Funktionseinschränkungen im Alltag und einem Risiko für lebenslange Organschädigungen einhergehen.⁵⁻⁷ Die Erkrankung und Therapie können sich auf alle Lebensbereiche der Patienten auswirken und auf Dauer die Lebensqualität beeinflussen. Das Ziel dieser Untersuchung war zu ermitteln, welche Faktoren mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter JIA assoziiert sind.

Methoden: Alle Kinder und Jugendlichen wurden einbezogen, die bis zum November 2013 an elf kinderrheumatologischen Einrichtungen in die JIA-Inzeptionskohorte ICON eingeschlossen und über zwölf Monate prospektiv beobachtet wurden. Neben weiteren patienten-berichteten Outcomes wurde die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen aus Elternsicht anhand des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0) bewertet; zudem wurden soziodemographische und klinische Parameter erfasst. Regressionsanalysen wurden genutzt, um die Assoziation dieser Parameter auf die Lebensqualität zu untersuchen.

Ergebnisse: Die untersuchte Gruppe umfasste 588 neu mit einer JIA diagnostizierte Patienten (2/3 Mädchen). Das Erkrankungsalter lag bei 6,1 Jahren (*Median*), die meisten Patienten (50,3%) wiesen eine Oligoarthritis und 27,4% eine Polyarthritis auf.

Die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen war zu Beobachtungsbeginn eingeschränkt (*Median*=75,0; *IQR*=59,5-88,0). Sie verbesserte sich signifikant innerhalb des ersten Beobachtungsjahres (*Median*=89,3; *IQR*=78,6-96,4, $p<0,001$).

Die multivariable Analyse ergab zu Beobachtungsbeginn eine Assoziation zwischen der Lebensqualität der Patienten und der Krankheitsaktivität ($p=0,001$), der Schmerzstärke ($p<0,001$) sowie den körperlichen Funktionseinschränkungen ($p<0,001$). Zusätzlich zeigten Kinder und Jugendliche mit alleinerziehenden Eltern eine schlechtere Lebensqualität ($p=0,002$). Trotz Verbesserung von Krankheitsaktivität, Schmerzstärke und Funktionseinschränkungen über das erste Beobachtungsjahr blieb die Assoziation zum 12-Monats-Follow-up für die Schmerzstärke und die Funktionseinschränkungen bestehen ($p<0,001$). Patienten mit einer Psoriasisarthritis hatten nach einem Jahr eine schlechtere Lebensqualität als Patienten, die an anderen JIA-Kategorien erkrankt waren ($p=0,024$).

Zudem konnte in der univariablen Analyse zu Beobachtungsbeginn eine Assoziation zwischen einem höherer Schulabschluss der Eltern und einer besseren Lebensqualität der Patienten

aufgezeigt werden ($p=0.015$). Kinder und Jugendliche mit Wohnsitz im Norden Deutschlands hatten zum 12-Monats-Follow-up eine bessere Lebensqualität als Patienten mit Wohnsitz im Süden ($p=0,008$).

Schlussfolgerung: Soziodemographische und klinische Parameter können einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten JIA haben. Das Wissen über diese Zusammenhänge kann zur Therapieoptimierung und adäquaten Unterstützung der Betroffenen und ihrer Familien beitragen.

VI Abstract (English)

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic inflammatory rheumatic disease in childhood and adolescence¹⁻⁴. JIA includes different clinical presentations along with pain, functional limitations in everyday life and a risk for lifelong organ damage.⁵⁻⁷ The disease and therapy can have an impact on all areas of life for the patients and permanently influence their quality of life. The goal of this investigation was to determine factors associated with the health-related quality of life of children and adolescence with newly diagnosed JIA.

Methods: All children and adolescents, who had been enrolled until November 2013 in eleven pediatric rheumatology centers into the JIA inception cohort ICON and prospectively observed for twelve months, had been included. Next to other patient-reported outcomes the parent-reported quality of life of the patients using the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL 4.0) had been assessed; furthermore socio-demographic and clinical parameters had been collected. Regression analysis had been performed to investigate the association between these parameters and the quality of life.

Results: 588 newly diagnosed JIA patients were included (2/3 girls) with a disease duration of 6.1 years (*median*) and most commonly suffering from an oligoarthritis (50.3%) and in 27.4% from a polyarthritis. The quality of life of the patients at enrollment was reduced (*median*=75.0; *IQR*=59.5-88.0) and improved significantly within the first year (*median*=89.3; *IQR*=78.6-96.4, $p<0.001$).

The multivariable analysis at enrollment has shown an association between the quality of life of the patients and the disease activity ($p=0.001$), pain intensity ($p<0.001$) and functional limitations ($p<0.001$). Additionally patients with a single parent had a worse quality of life ($p=0.002$). Despite improvements in disease activity, pain intensity and functional limitations after the first year, the associations for the pain intensity and functional limitations persisted at the 12-months follow-up ($p<0.001$). Patients with psoriasis arthritis had a worse quality of life compared with patients who were suffering from another JIA category ($p=0.024$).

Moreover the univariable analysis has shown that patients with parents of higher education had a better quality of life ($p=0.015$). Patients who lived in the north of Germany had a better quality of life at 12-months follow-up than patients who lived in the South ($p=0.008$).

Conclusion: Socio-demographic and clinical parameters are able to influence the health-related quality of life of children and adolescence with newly diagnosed JIA. Knowledge about the

associations can help to optimize therapy and contribute to adequate support for the patients and families.

1 Einleitung

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung in der Kindheit¹⁻⁴. Definiert wird die JIA als:

- eine Arthritis unklarer Ursache
- von mindestens sechs Wochen Dauer (chronisch)
- mit einem Beginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr.⁸

Unter dem Begriff JIA wird eine Gruppe chronischer Arthritiden zusammengefasst, die sich in ihren klinischen Phänotypen unterscheiden und nach der aktuellen Klassifikation der International League Associations for Rheumatology (ILAR) in definierte Kategorien unterteilt werden.^{3,8,9}

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der JIA variiert in Abhängigkeit von der Region, der Art der Fallzahlermittlung und der verwendeten Klassifikation¹. Für verschiedene geographische Regionen wurden Prävalenzraten zwischen 7 bis 401 pro 100.000 Kinder ermittelt.^{10,11} In Deutschland schätzt man die Prävalenz der JIA auf 100 pro 100.000 Kinder und Jugendliche, d.h. circa 13.000 Kinder und Jugendliche sind bundesweit betroffen.¹² Auch die Angaben zur Inzidenz der JIA lassen eine erhebliche Schwankungsbreite erkennen.³ Die Inzidenz variiert von 0,8 bis 22,6 pro 100.000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren pro Jahr in Abhängigkeit von der untersuchten Population¹¹.

Die JIA ist mädchenwendig. Mädchen sind oft doppelt so häufig betroffen wie Jungen.¹³⁻¹⁵

1.2 Ätiologie

Die Pathogenese der JIA ist noch nicht genau geklärt. Man geht davon aus, dass verschiedene Faktoren die Krankheitsentstehung vermitteln. Dazu gehören genetische und Umweltfaktoren, die die Empfänglichkeit für eine JIA und ihrer Ausprägung zeigen.^{3,6,16}

Die JIA ist eine polygenetische Erkrankung, mehrere genetische Faktoren tragen zum Risiko für eine JIA bei.^{17,18} Die Bedeutung von genetischen Faktoren für das Auftreten einer JIA konnte anhand mehrerer Zwillingsstudien belegt werden.¹⁹ Kinder und Jugendliche mit Geschwistern sowie Cousins und Cousinen ersten Grades, die an einer JIA erkrankt sind, haben ein erhöhtes

Risiko ebenfalls an einer JIA zu erkranken.¹⁶ Innerhalb von betroffenen Familien konnte ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen im Allgemeinen nachgewiesen werden.²⁰

In einer Studie von Saurenmann et al.²¹ konnte gezeigt werden, dass die Ethnizität ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor darstellt. In der untersuchten JIA-Kohorte wiesen die Autoren bei den Kindern und Jugendlichen mit europäischer Abstammung ein höheres relatives Risiko nach als bei den Kindern und Jugendlichen nicht-europäischer Abstammung. Außerdem konnte gezeigt werden, dass unter den Kindern und Jugendlichen mit nicht-europäischer Abstammung diejenigen mit indischer oder karibischer Herkunft, Schwarzafrikaner und Afroamerikaner ein geringeres Risiko für die JIA trugen.²¹

Bei allen Formen der JIA findet sich ein aktiviertes Immunsystem. Das spiegelt sich – je nach Form der JIA – in vermehrt produzierten Zytokinen, z.B. Interleukin-1 β und -6, TNF- α und Interleukin-18 wider. In der Synovialis der Gelenke finden sich lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrate mit aktivierten T-Zellen. In der Gelenkflüssigkeit können je nach Akuität eine hohe Zellzahl und ein Überwiegen polymorphnukleärer Zellen bzw. Lymphozyten nachgewiesen werden.²²

Es ist bekannt, dass akuter Stress die Immunreaktion verstärkt, wohingegen chronischer Stress zu einer Immunsuppression führt.²³ Stress ist als wichtiger Faktor für die Entstehung einer JIA in der Diskussion.^{23,24}

Psychosoziale Faktoren scheinen auch eine Rolle zu spielen. Es wurde beobachtet, dass Kinder, die aufgrund von Scheidung, Trennung oder Tod nur mit einem Elternteil aufwuchsen, häufiger an einer JIA erkrankten als die Kinder in der Kontrollgruppe.^{24,25}

Jaakkola und Gissler²⁶ führten eine Studie durch, bei der sie eine große Kohorte mit 58841 neugeborenen, finnischen Kindern sieben Jahre lang verfolgten. Dabei fanden sie heraus, dass mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft das Risiko an einer JIA zu erkranken erhöht. Es konnte ein mehr als sechsfach höheres Risiko für Mädchen nachgewiesen werden, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten.^{24,27}

1.3 Klassifikation der JIA

Die Klassifikation der JIA erfolgt aktuell in der Regel anhand der Kriterien der ILAR. Die ILAR-Klassifikation wurde im Jahr 1997 eingeführt und in den folgenden Jahren dem jeweiligen aktuellen Forschungsstand angepasst.²⁸

Die Diagnose einer JIA setzt den Ausschluss anderer, sich mit ähnlicher Symptomatik präsentierender Erkrankungen voraus. Von einer Arthritis spricht man, wenn eine Schwellung

und eine Bewegungseinschränkung mit Bewegungs- oder Druckschmerzen eines Gelenkes bestehen.⁸

Nach der ILAR-Klassifikation unterteilt man die JIA anhand von klinischen und labormedizinischen Parametern, u.a. der Zahl der insgesamt in den ersten sechs Monaten der Erkrankung betroffenen Gelenken, des Vorhandenseins extraartikulärer Manifestationen oder des Rheumafaktors (RF) sowie der Familienanamnese für Psoriasis oder HLA-B27-assoziierte Erkrankungen, in sieben Kategorien. Es wird zwischen den folgenden sieben JIA-Kategorien unterschieden: systemische Arthritis, Oligoarthritis, Rheumafaktor-negative Polyarthritis, Rheumafaktor-positive Polyarthritis, Psoriasisarthritis, Enthesitis-assoziierte Arthritis und undifferenzierte Arthritis. Festgelegte Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt.⁸

Tabelle 1: Ausschlusskriterien je JIA-Kategorie nach ILAR-Klassifikation

Ausschlusskriterien ⁸	
(1)	Psoriasis (aktuell oder anamnestisch) beim Patienten oder bei einem Verwandten ersten Grades
(2)	Arthritis bei einem HLA-B27 positiven Jungen nach dem sechsten Geburtstag
(3)	ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom, akute anteriore Uveitis, oder positive Anamnese bezüglich dieser Erkrankungen bei einem Verwandten ersten Grades
(4)	Präsenz von Rheumafaktoren Immunglobulin M bei zwei Messungen im Abstand von mindestens drei Monaten
(5)	Zeichen der systemischen Arthritis
JIA-Kategorie	Ausschlusskriterien ⁸
Systemische Arthritis	(1), (2), (3), (4)
Oligoarthritis	(1), (2), (3), (4), (5)
Rheumafaktor-negative Polyarthritis	(1), (2), (3), (4), (5)
Rheumafaktor-positive Polyarthritis	(1), (2), (3), (5)
Enthesitis-assoziierte Arthritis	(1), (4), (5)
Psoriasisarthritis	(2), (3), (4), (5)
Undifferenzierte Arthritis	keine

Systemische Arthritis

Die systemische Arthritis ist gekennzeichnet durch eine Arthritis an einem oder mehreren Gelenken mit intermittierendem Fieber von mindestens zwei Wochen Dauer. Das Fieber sollte an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen dokumentiert sein. Hinzu kommt mindestens eines der folgenden Symptome: ein flüchtiges erythematöses Exanthem, eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung, eine Hepatomegalie, eine Splenomegalie und/oder eine Serositis.⁸

In der ersten Lebensdekade besteht kein Unterschied in der Geschlechterverteilung^{5,29,30}. Das Auftreten dieser JIA-Kategorie bei Jugendlichen ist selten.²⁹ Der systemischen Arthritis liegt eine unkontrollierte Aktivierung des angeborenen Immunsystems zugrunde.²⁹

Das herausragende klinische Zeichen, das die systemische Arthritis von anderen JIA-Kategorien unterscheidet, ist das remittierende Fieber bis über 39° Celsius.²⁹ Der Gelenkbefall kann zu Erkrankungsbeginn fehlen. Eine Mon-, Oligo- oder Polyarthritis kann vorliegen, wobei sowohl große als auch kleine Gelenke betroffen sein können.^{5,30,31}

Kinder und Jugendliche mit einer systemischen Arthritis zeigen eine signifikante Assoziation mit HLA-DRB1*11. Beim Vorhandensein dieser Variante ergab sich ein zweifach höheres Risiko an einer JIA zu erkranken.³² Die pathogenetische Relevanz von antinukleären Antikörper (ANA) ist noch ungeklärt, aber im Krankheitsverlauf nimmt der Titer unter Kindern und Jugendlichen mit einer systemischen JIA zu.³³

Bei zwei bis fünf Prozent der Patienten kommt es zu der Entwicklung einer lebensbedrohlichen Komplikation, einem Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS).^{29,30} Dieses ist gekennzeichnet durch das plötzliche Auftreten von hohem Fieber, einer Lymphadenopathie, einer Panzytopenie, einer Leberinsuffizienz und einer Koagulopathie mit Hämorrhagien und neurologischen Symptomen.^{30,34,35} Die Beteiligung des zentralen Nervensystems führt zur Lethargie, Irritabilität, Desorientierung, Kopfschmerzen, Krampfanfällen und Koma. Gelegentlich kann es zu einer Herz-, Lungen- und Nierenbeteiligung kommen. Die Ursache dieser Komplikation liegt in einer exzessiven Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten und Makrophagen, die zu einer uneingeschränkten Freisetzung inflammatorischer Zytokine führt.³⁵

Oligoarthritis

Die Oligoarthritis ist definiert als eine Arthritis in einem bis maximal vier Gelenken während der ersten sechs Krankheitsmonate. Es wird im Krankheitsverlauf zwischen zwei Formen unterschieden. Bei der persistierenden Oligoarthritis sind während des gesamten Krankheitsverlaufes nicht mehr als vier Gelenke betroffen. Im Gegensatz dazu sind bei der erweiterten Oligoarthritis nach den ersten sechs Krankheitsmonaten mehr als vier Gelenke betroffen.⁸

Charakteristisch für die Oligoarthritis ist ein asymmetrischer Gelenkbefall. Vorrangig sind die großen Gelenke der unteren Extremität betroffen, am häufigsten das Kniegelenk und Sprunggelenk. Bei Erkrankungsbeginn ist in 30% bis 50% der Fälle nur ein Gelenk betroffen. Diese JIA-Kategorie ist durch einen frühen Beginn, meist vor dem vollendeten sechsten Lebensjahr, gekennzeichnet. Sie betrifft Mädchen deutlich häufiger als Jungen.⁵

Trotz der Gelenkentzündung sind die Akute-Phase-Proteine oft normal oder nur mäßig erhöht.⁵ 70% bis 80% der Patienten weisen einen positiven Titer für ANA auf.⁵ Die JIA-Form weist Assoziationen mit bestimmten HLA-Allelen auf. Erkrankte tragen häufiger die Allele HLA-A2, -DRB1*01, -DRB1*08, -DRB1*11, -DRB1*13, -DPB1*02 und -DQB1*04.³⁶

Patienten mit einer Oligoarthritis haben ein hohes Risiko für die Entwicklung einer anterioren Uveitis.^{5,30} Der Beginn der anterioren Uveitis bei Patienten dieser JIA-Kategorie ist schleichend und oft völlig asymptomatisch. Die anteriore Uveitis kann sowohl ein- als auch beidseitig

auftreten, rezidivierend oder chronisch verlaufen. In zehn Prozent der Fälle tritt sie bereits vor dem Beginn der Arthritis auf, wobei sie in den meisten Fällen im ersten Erkrankungsjahr der JIA ausbricht. ANA-positive Patienten haben ein höheres Risiko für die Entwicklung einer anterioren Uveitis als ANA-negative.^{5,36}

Rheumafaktor-negative Polyarthritits

Die Rheumafaktor-negative Polyarthritits ist durch eine Arthritis von fünf oder mehr Gelenken in den ersten sechs Krankheitsmonaten gekennzeichnet. Rheumafaktoren lassen sich bei diesen Patienten nicht nachweisen.^{5,8}

Hierbei handelt es sich um die zweithäufigste Form der JIA.^{28,31} Der Erkrankungsbeginn zeigt zwei Gipfel, wobei der erste zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr liegt und der zweite zwischen dem sechsten und zwölften Lebensjahr.³¹ Von dieser Form der JIA sind vorrangig Mädchen betroffen.³¹

Bei der Rheumafaktor-negativen Polyarthritits können sowohl kleine als auch große Gelenke betroffen sein, wobei es sich typischerweise um einen symmetrischen Befall handelt.³¹

Extraartikuläre Manifestationen sind bis auf die anteriore Uveitis selten.³⁰

Rheumafaktor-positive Polyarthritits

Die Rheumafaktor-positive Polyarthritits ist durch eine Arthritis von fünf oder mehr Gelenken innerhalb der ersten sechs Krankheitsmonate und durch mindestens zwei positive Testergebnisse auf Rheumafaktoren in einem Mindestabstand von drei Monaten gekennzeichnet.⁸

Vorrangig tritt diese JIA-Kategorie bei weiblichen Jugendlichen auf.⁵

Klinisch dominiert eine symmetrische Polyarthritits der Finger- und Zehengelenke, wobei große Gelenke, wie die Hand-, Knie- und Sprunggelenke auch betroffen sein können. Der Befall großer Gelenke geht allerdings meistens mit einer Arthritis der kleinen Gelenke einher. Rheumaknoten können an klassischen Positionen erscheinen, wie an den Unterarmen und den Ellenbogen.⁵

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Kennzeichen der JIA-Kategorie Enthesitis-assoziierte Arthritis sind eine Arthritis und Enthesitis. Nach ILAR müssen neben der Arthritis oder Enthesitis mindestens zwei der fünf folgenden Kriterien für die Klassifikation als Enthesitis-assoziierte Arthritis erfüllt sein⁸:

- Druckschmerz im Sakroiliakgelenk oder entzündlicher Lumbosakralschmerz
- positiver Nachweis des Gewebsantigens HLA-B27
- Beginn der Arthritis bei Jungen, die älter als sechs Jahre sind
- akute symptomatische anteriore Uveitis

- ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, Reitersyndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Verwandten ersten Grades⁸

Die Arthritis betrifft vor allem die Gelenke der unteren Extremität. Im Vergleich zu den anderen JIA-Kategorien ist hier eine isolierte Beteiligung der Hüfte nicht ungewöhnlich. Bei der Hälfte der Patienten sind nur vier oder weniger Gelenke im Krankheitsverlauf betroffen.⁵ Je länger die Patienten von einer Enthesitis-assoziierten JIA betroffen sind, desto häufiger kommt es zu einer Beteiligung der Wirbelsäule oder der Sakroiliakalgelenke. Knapp 40% der Betroffenen entwickeln im frühen Erwachsenenalter eine ankylosierende Spondylitis.^{5,30,37}

Häufig kommt eine Enthesitis neben anderen Regionen vor allem an der Plantarfaszie und an der Patella vor.³⁸

In fünf bis zehn Prozent der Fälle wird bei den Patienten mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis eine akute anteriore Uveitis beobachtet.³⁰

Psoriasisarthritis

Eine Psoriasisarthritis ist durch das Vorhandensein einer Arthritis und einer Psoriasis charakterisiert. Die Diagnose kann aber auch gestellt werden, wenn keine Psoriasis vorliegt. Eine Klassifikation als Psoriasisarthritis ist möglich, wenn neben der Arthritis mindestens zwei der folgenden Befunde vorhanden sind: eine Daktylitis, Tüpfelnägel oder eine Onycholyse sowie eine Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades.⁸

Die Psoriasis kann sich sowohl vor dem Beginn der Arthritis, zeitgleich mit der Arthritis oder auch erst nach dem Beginn der Arthritis entwickeln.³⁹ Sie präsentiert sich typischerweise als eine oligoartikuläre Arthritis mit asymmetrischem Befall. Im Unterschied zu der Oligoarthritis sind häufiger die kleinen Gelenke an Händen und Füßen betroffen.³⁰

Undifferenzierte Arthritis

Wenn keine der genannten Kriterien für eine JIA-Kategorie zutreffen oder sich das Krankheitsbild mehreren JIA-Kategorien zuordnen lässt, spricht man von einer undifferenzierten Arthritis.⁸

1.4 Konsequenzen und Auswirkungen der JIA

Die JIA kann mit schmerzhaften und bewegungseingeschränkten Gelenken, Gelenkkontrakturen, Wachstumsstörungen und Beeinträchtigungen der physischen Konstitution einhergehen. Persistiert die Krankheitsaktivität kann das zu dauerhaften Einschränkungen der

Funktionsfähigkeit, strukturellen Schäden der betroffenen Gelenke und lebenslangen körperlichen Beeinträchtigungen führen.^{5-7,40-42} Je früher der Erkrankungsbeginn und je höher die Anzahl der betroffenen Gelenke, desto höher ist das Risiko für Folgeschäden.^{41,43} Die Schmerzen, die durch die Arthritis der Gelenke auftreten, haben einen negativen Einfluss auf die körperliche Aktivität. Die verringerte Aktivität scheint wiederum einen negativen Einfluss auf die Stärke der Schmerzen zu haben.⁴⁴ Diese Einschränkungen können emotionale und soziale Dysfunktionen hervorrufen, da nur eine geringere Teilhabe am Leben möglich ist.^{41,45} Dies kann zu Lernschwierigkeiten, zu Problemen im Aufbau von Beziehungen zu Gleichaltrigen und zu Einschränkungen in Freizeitaktivitäten führen.⁴⁵ Es wird geschätzt, dass fast 20% der Kinder und Jugendlichen mit einer JIA unter Verhaltensproblemen, sozialer Isolation, Depression oder Angst leiden.⁴⁶ Hierbei spielt das Ausmaß körperlicher Beeinträchtigungen eine größere Rolle als die Höhe der Krankheitsaktivität.⁴⁷ Ebenfalls sind medikamenten-assoziierte Folgeerscheinungen und Folgeerkrankungen möglich.⁴¹ Vor allem durch die Langzeiteinnahme von systemischen Glukokortikoiden kann es zu Wachstumsstörungen und Knochenmasseminderungen kommen.^{42,48,49} Patienten mit einer JIA zeigen in bis zu der Hälfte der Fälle auch im Erwachsenenalter eine aktive Erkrankung.^{41,50}

Eine frühzeitige Diagnose und Therapie führen zu einer besseren Prognose im Langzeitverlauf.^{15,51,52} Da die JIA eine chronische Erkrankung ist, für die es bisher keine Heilung gibt, besteht das Behandlungsziel im Erreichen einer möglichst hohen Lebensqualität.⁵¹

1.5 Lebensqualität

Das Konzept der Lebensqualität hat in den vergangenen Jahren in der Forschung an Bedeutung gewonnen. Eine allgemeingültige Definition gibt es allerdings nicht. Jedoch orientieren sich viele Ansätze an der breit gehaltenen Definition der WHO:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“⁵³

Die Lebensqualität besteht sowohl aus objektiven als auch aus subjektiven Werten. Die subjektiven Werte werden nach individueller Relevanz gewichtet, wohingegen die objektiven Werte auch kulturelle Aspekte mit einbeziehen. Das macht es sehr schwierig, eine Definition aufzustellen, die für die Gesamtbevölkerung zutrifft. Denn je nach Subpopulation unterscheiden sich einzelne Werte in ihrer Gewichtung stark voneinander.⁵⁴ Die Bewertung einzelner Werte

ändert sich außerdem auch mit dem Lebensstatus. So gibt es Unterschiede in der Beschreibung der Lebensqualität von Gesunden und Kranken. Laut der WHO ist Gesundheit ein Status vollständigen physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit oder Schwäche.⁵⁵ Für Patienten mit chronischen Erkrankungen hat das psychische Wohlbefinden einen größeren Stellenwert bei der Bewertung der Lebensqualität als bei der Bewertung des Gesundheitsstatus. Denn für sie sind die Lebensqualität und der Gesundheitszustand zwei unterschiedliche Konstrukte.⁵⁶

Am besten zu verstehen ist die Lebensqualität als ein subjektives, multidimensionales, individuell bewertetes Phänomen.⁵⁷

1.5.1 Definition und Messbarkeit von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt und umfasst das subjektive Wohlbefinden in verschiedenen Lebensbereichen. Physische, psychische und soziale, aber auch verhaltensbezogene Faktoren werden meist berücksichtigt.^{58,59}

Die Messung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann anhand standardisierter Fragebögen, die die jeweiligen Dimensionen der Lebensqualität abdecken, erfolgen.⁵⁸

1.5.2 Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA

Die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA wird von den Auswirkungen der Erkrankung und durch sie verursachte Einschränkungen beeinflusst. Die Studie zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen Funktionseinschränkungen und der Lebensqualität von Kwon et al. ergab, dass Patienten mit längerer Krankheitsdauer und größeren Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten durchzuführen, im Alter von 14 bis 16 Jahren eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen als die Kinder mit einer JIA in anderen Altersgruppen.⁷ Amine et al. zeigten, dass eine geringe gesundheitsbezogene Lebensqualität mit stärkeren Schmerzen, stärkeren Einschränkungen, reduziertem allgemeinen Wohlbefinden und stärkerer Gelenkbeteiligung assoziiert ist.⁶⁰ Viele Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben einen Zusammenhang zwischen der körperliche Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgezeigt.^{61,62} Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA im Vergleich zu Gesunden schlechter ist.^{46,61,63}

Über die körperlichen Beschwerden hinaus können auch depressive Symptome die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit JIA negativ beeinflussen. Darüber hinaus zeigte sich bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Eltern, dass Ängste der Kinder und Jugendlichen ebenfalls negativ assoziiert waren mit einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität.⁶⁴ Die Coping-Strategie der Betroffenen und deren Eltern haben einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Durch ihre unterschiedliche Sicht auf die Symptome und die Lebensqualität ist es wichtig, sowohl Patienten- als auch Elternberichte in die Betrachtung mit aufzunehmen.⁶⁵

1.6 Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit und Fragestellung

Die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA hängt von vielen Faktoren ab, der Krankheitsaktivität und begleitenden Symptomen, der Therapie und möglichen unerwünschten Wirkungen, aber auch von krankheitsunabhängigen Parametern, wie der familiären Situation, dem sozioökonomischen Hintergrund oder der sozialen Integration. Zur Lebensqualität und den sie beeinflussenden Faktoren bei Kindern und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten JIA ist bisher wenig bekannt. Die Lebensqualität der Betroffenen wird bisher im klinischen Alltag nicht routinemäßig mit standardisierten evaluierten Instrumenten erfasst. Die Kenntnis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Auftreten einer chronischen Erkrankung und das Wissen um bestimmte (modifizierbare) Einflussfaktoren könnten dazu beitragen, durch eine individuell angepasste, ganzheitliche Versorgung die Prognose betroffener Kinder zu verbessern.

Ziel der Arbeit war es deshalb, die Lebensqualität von neu an JIA erkrankten Kinder und Jugendlichen im Verlauf der ersten Behandlungsmonate zu untersuchen und Faktoren zu ermitteln, die mit der Lebensqualität assoziiert sind.

Es wurden die folgenden Hypothesen aufgestellt:

1. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA verbessert sich signifikant im ersten Jahr einer fachspezifischen Versorgung.
2. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA ist mit der Krankheitsaktivität assoziiert.
3. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA wird auch durch krankheitsunabhängige Faktoren (z.B. soziodemographischen Merkmale)

bestimmt. Eine niedrigere Bildung der Eltern geht einher mit einer geringeren gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen.

4. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA wird zu Erkrankungsbeginn von anderen Faktoren als nach mindestens einem Jahr einer fachspezifischen Versorgung beeinflusst.

2 Methoden

2.1 Beobachtungsstudie ICON

ICON (Inception cohort of newly-diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis) ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) über zwölf Jahre (bis Ende 2021) gefördert. Bei ICON handelt es sich um eine Frühkohorte, in der Kinder und Jugendliche mit einer neu diagnostizierten JIA eingeschlossen wurden. Insgesamt nehmen bundesweit elf kinderrheumatologische Zentren an der Studie teil. Die Ethikkommission der Charité hat ein positives Votum abgegeben. Das Deutsche Rheumaforschungszentrum (DRFZ) ist verantwortlich für die Studienkoordination.

In ICON wurden Kinder und Jugendliche mit einer JIA entsprechend der ILAR-Kriterien⁸ eingeschlossen deren Diagnose vor weniger als zwölf Monaten gestellt worden war. Diese Frühkohorte wurde auf den Weg gebracht, um neue Erkenntnisse zur Krankheitslast und Lebensqualität, zur Krankheitsprogression, zu prognostischen Parametern und zu sozioökonomischen Aspekten bei der JIA zu gewinnen. Dabei wird der Lebensqualität der Betroffenen als wesentlicher Outcomeparameter, neben dem Andauern einer aktiven Erkrankung bzw. dem Erreichen einer klinischen Remission sowie artikulären und extraartikulären Folgeschäden, besonderes Augenmerk geschenkt. Insgesamt wurden von 2010 bis Anfang 2014 975 Patienten mit neu diagnostizierter JIA sowie 491 gesunde Kontrollen in ICON eingeschlossen. Die Patienten werden seitdem standardisiert untersucht und befragt. Nach der Einschlussuntersuchung fanden im ersten Beobachtungsjahr alle drei Monate Follow-up-Untersuchungen statt, ab dem zweiten Beobachtungsjahr werden die Patienten halbjährlich untersucht und befragt. Kontrollen werden hingegen einmal pro Jahr befragt.

Einige Fragestellungen im Projekt wurden bereits anhand der gewonnenen Daten adressiert, u.a. im Rahmen von Promotionsarbeiten. Zwei Dissertationen analysierten die Krankheitskosten der frühen JIA.^{66,67} Eine weitere Dissertation untersuchte verschiedene Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und Patienten mit JIA.⁶⁸ Darüber hinaus wurden i) die Krankheitsaktivität nach zwölf Monaten Versorgung⁵², ii) der Zusammenhang von Vitamin-D-Serumspiegel und Krankheitsaktivität/-verlauf⁶⁹, iii) die Lebensqualität von JIA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht⁷⁰ und Zusammenhang von Biomarkern innerhalb des ersten Beobachtungsjahres.⁷¹

2.2 Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten und deren Eltern ausgewählt, die an der Beobachtungsstudie ICON teilnahmen und bis November 2013 bereits die Follow-up-Untersuchung nach einem Jahr absolviert hatten. Es wurden keine gesunden Kontrollen in die Betrachtung dieser Arbeit miteinbezogen.

2.3 Datenerhebung

Bei Einschluss in ICON wurden alle Kinder und Jugendliche standardisiert untersucht. Für die Datenerhebung wurden standardisierte Fragebögen sowohl von den Ärzten (Arztbogen) als auch von den Patienten (ab einem Alter von acht Jahren) und von den Eltern oder Sorgeberechtigten (Elternbogen) ausgefüllt.

Arztbogen

Im Arztbogen wurden folgende Daten dokumentiert:

- JIA-Kategorie, Symptombeginn, Diagnosezeitpunkt
- Familienanamnese für rheumatische Erkrankungen
- Herkunft von Mutter und Vater (unabhängig von der Staatsangehörigkeit)
- Geschlecht, Alter
- Größe und Gewicht
- Extraartikuläre Manifestationen, z.B. Uveitis, Psoriasis, MAS
- andere Begleiterkrankungen
- Laborparameter: ANA-Status, Rheumafaktoren und HLA-B27 bei Einschluss, CRP und BSG bei jeder Vorstellung
- Krankheitsmanifestationen: Gelenkbefund (Anzahl an schmerzhaften, geschwollenen, bewegungseingeschränkten Gelenke), Daktylitis, Enthesitis
- Art der medikamentösen Therapie: Glukokortikoide lokal oder systemisch, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), konventionelle und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs)
- Krankheitsaktivität: Morgensteifigkeit in Minuten

- Ärztliche globale Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels einer numerischen Rating Skala (NRS von 0-10, 21 mögliche Punktwerte), Vorhandensein einer inaktiven Erkrankung nach den Kriterien von Wallace⁷²

Eine klinisch inaktive Erkrankung lag vor, wenn folgende Punkte erfüllt waren⁷²:

1. keine Gelenke mit aktiver Arthritis
2. kein Fieber, kein Hautausschlag, keine Serositis, keine Splenomegalie sowie keine generalisierte Lymphadenopathie, die durch die JIA erklärbar ist
3. keine aktive Uveitis definiert nach der Arbeitsgruppe SUN (The Standardization of Uveitis Nomenclature)⁷³
4. Normalwerte für BSG oder CRP, wenn es bestimmt wurde oder nicht durch die JIA erklärbar erhöhte Werte
5. bestmöglicher Wert in der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
6. Dauer der Morgensteifigkeit von ≤ 15 Minuten

Außerdem fand begleitend ein ophthalmologisches Screening auf eine Uveitis statt.

Elternbogen

Die Eltern und Erziehungsberechtigten berichteten über:

- den Gesundheitszustand des Kindes: globale Einschätzung des Gesundheitszustandes, der Schmerzen, der Krankheitsaktivität des Kindes, jeweils auf einer NRS von 0-10
- die Alltagsfunktion des Kindes anhand des Childhood Health Assessment Questionnaire
- die Lebensqualität des Kindes anhand des Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 und 3.0
- den Wohnort, die familiäre Herkunft
- die familiäre Situation, die Haushaltsgröße
- ihren Schulabschluss, ihre Berufsausbildung sowie ihre aktuelle berufliche Situation
- die Inanspruchnahme von medizinischen Versorgungsmaßnahmen

Die Patientenangaben wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.3.1 Erhebungsinstrumente

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Der PedsQL ist ein Instrument zum Messen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren. Der PedsQL 4.0 ist ein generisches, multidimensionales Instrument, das 23 Fragen enthält.⁷⁴ Diese Fragen bilden die Kerndimensionen der Gesundheit ab und können gesunde Kinder und Jugendliche von pädiatrischen Patienten mit akuten und chronischen Erkrankungen unterscheiden.⁵⁵ Es handelt sich dabei um Fragen zur physischen, emotionalen, sozialen und schulischen Funktion (Schule/Kindergarten/Tagesmutter). Es können sowohl Selbstberichte durch die Kinder als auch Fremdberichte durch ein Elternteil oder Erziehungsberechtigten erhoben werden. Die Fremdberichte gibt es in vier Versionen in Abhängigkeit vom Alter (0-4 Jahre, 5-7 Jahre, 8-12 Jahre, 13-18 Jahre). Die Beurteilung der einzelnen Fragen erfolgt mittels einer Fünfpunkteskala. Dabei entspricht die Vergabe von null Punkten in einem Bereich, dass das Verrichten dieser Tätigkeit ohne Probleme möglich ist. Dementsprechend bedeuten dann vier Punkte, dass fast immer Probleme beim Verrichten dieser Tätigkeit auftreten. Als Zeitspanne für diese Beurteilung soll immer der zurückliegende Monat betrachtet werden. Die Auswertung erfolgt über einen Gesamtscore.⁷⁴ Der generische PedsQL ermöglicht Vergleiche zwischen pädiatrischen Populationen mit unterschiedlichen Erkrankungen oder mit gesunden Kindern und Jugendlichen.⁷⁴

Der PedsQL 3.0 Rheumatology Module ist ein krankheitsspezifisches Instrument. Mit diesem wird die spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen erfasst. Es umfasst fünf Dimensionen mit insgesamt 22 Fragen:

- Schmerzen
- Tägliche Aktivitäten
- Behandlung
- Sorgen und Zweifel
- Kommunikation.⁷⁴

Die Auswertung des PedsQLs 4.0 und 3.0 findet über eine lineare 100-Punkte-Skala statt. Hierbei werden die Werte der Kerndimensionen umgekehrt proportional auf die 100-Punkte-Skala transformiert (0=100, 1=75, 2=50, 3=25, 4=0). Das bedeutet, dass hohe Werte einer hohen und niedrige Werte einer niedrigen Lebensqualität entsprechen.⁷⁴

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Der CHAQ ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Beurteilung des Funktionsstatus von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA oder anderen rheumatischen Erkrankungen. Der CHAQ basiert auf dem Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) für Erwachsene mit rheumatischen Erkrankungen. Dabei wurden das Konzept und der Fragenaufbau beibehalten, aber auf Kinder und Jugendliche im Alter von eins bis 18 Jahren angepasst. Im Vergleich zum HAQ wurden im CHAQ Fragen ergänzt, sodass in jedem Funktionsbereich mindestens eine Frage für alle Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren adäquat ist. Außerdem wurde die Antwortmöglichkeit „nicht zutreffend“ hinzugefügt, für den Fall, wenn Kinder entwicklungsbedingt noch nicht in der Lage sind die jeweilige Alltagsaktivität auszuführen. Das Ausfüllen des Fragebogens dauert etwa zehn Minuten und die Auswertung kann innerhalb von knapp zwei Minuten durchgeführt werden. Es gibt sowohl einen Elternbogen als auch einen Bogen für Kinder und Jugendliche von acht bis 18 Jahren. Der Fragebogen ist in acht Tätigkeitsbereiche eingeteilt, die im Folgenden aufgelistet sind:

- Anziehen und Körperpflege
- Aufstehen
- Essen
- Gehen
- Hygiene
- Reichweite
- Greifen
- Aktivitäten.

Zu allen acht Bereichen werden unterschiedliche Items abgefragt und wie gut die einzelne körperliche Aktivität allein, mit Hilfsmittel oder Hilfsgeräte und mit Hilfe einer anderen Person durchgeführt werden kann. Für die Auswertung gibt es eine Dreipunkteskala:

- „ohne Schwierigkeiten“ (0 Punkte)
- „mit etwas Schwierigkeiten (1 Punkt)
- „mit großen Schwierigkeiten“ (2 Punkte) und
- „unmöglich durchzuführen“ (3 Punkte).

Die höchste Punktzahl der Items in einem Tätigkeitsbereich stellt die Gesamtpunktzahl dieses Bereiches dar. Es gibt mindestens zwei Punkte für die Gesamtkomponente, wenn die Aktivität

ohne Hilfe nicht möglich ist. Alle Punktwerte der einzelnen acht Bereiche werden zusammengefasst, sodass sich ein Gesamtscore zwischen null und drei ergibt. Je höher der Gesamtwert, desto höher ist auch die körperliche Beeinträchtigung.^{75,76} Die Ausprägung der körperlichen Einschränkung sind nach Dempster et al.⁷⁷ folgendermaßen definiert:

- Keine körperliche Einschränkung: 0
- Leichte körperliche Einschränkung: 0,1 bis 0,63
- Mittlere körperliche Einschränkung: 0,64 bis 1,75
- Starke körperliche Einschränkung: >1,75

Zur Beurteilung des CHAQ im Verlauf gelten folgende Werte: Als klinisch signifikante Verbesserung gilt eine Abnahme des CHAQ-Scores um -0,188 und als eine klinisch signifikante Verschlechterung eine Zunahme des CHAQ-Scores um +0,125.⁷⁸

Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)

Der JADAS ist ein Score zur Bestimmung der Krankheitsaktivität basierend auf vier Variablen^{79,80}:

- Anzahl aktiver Gelenke
- globale Einschätzung der Krankheitsaktivität des Arztes
- globale Einschätzung des Wohlbefindens durch die Eltern oder Patienten
- Blutsenkungsgeschwindigkeit

Ein Gelenk wird als aktiv bewertet, falls es geschwollen oder schmerzhaft und bewegungseingeschränkt ist. Es gibt verschiedene JADAS-Varianten, je nachdem wie viele Gelenke man in den Score einbezieht. Der JADAS-10 bezieht maximal zehn aktive Gelenke ein. Die globale Einschätzung des Arztes sowie der Eltern oder Patienten erfolgen jeweils mit einer NRS, wobei null Punkte „sehr gut“ und zehn Punkte „sehr schlecht“ entsprechen. Die BSG wird mittels der Formel $(BSG-20)/10$ auf eine Zehnpunkteskala normalisiert, wobei auf dieser Zehnpunkteskala BSG-Werten von kleiner 20 eine Null und BSG-Werten von über 120 eine Zehn zugeordnet wird. Für den JADAS-10 ergibt sich dann eine Gesamtpunktzahl von maximal 40. Je höher der JADAS, desto größer ist die Krankheitsaktivität.⁸⁰

Bei Kindern und Jugendlichen mit JIA ist nicht immer eine Blutentnahme zur Bestimmung der BSG medizinisch indiziert. Der sogenannte cJADAS-10 fasst alle Variablen bis auf die BSG zusammen und kann somit auch bei fehlender Blutentnahme berechnet werden.⁷⁹

Für die vorliegende Auswertung wurde der cJADAS-10 zur quantitativen Bewertung der Krankheitsaktivität herangezogen. Zur Kategorisierung bestimmter Krankheitsaktivitätszustände (z.B. inaktive Erkrankung) wurden ebenfalls von Consolaro und Mitarbeitern⁸¹ ermittelte Grenzwerte genutzt. Die Cut-offs wurden von Consolaro et al.⁸¹ für Patienten mit Oligoarthritis und Polyarthritis entwickelt. In der vorliegenden Arbeit fanden sie auch bei Patienten mit systemischer JIA, Enthesitis-assoziiierter Arthritis sowie Psoriasis-Arthritis Anwendung, basierend jeweils auf dem kumulativen Gelenkbefall zum Untersuchungszeitpunkt (oligoartikulär/polyartikulär).

Grenzwerte für Patienten mit oligoartikulärer Gelenkbeteiligung:

- Inaktive Erkrankung: $\leq 1,0$
- Geringe Krankheitsaktivität: $\geq 1,1-1,5$
- Mäßige Krankheitsaktivität: $\geq 1,51-4,0$
- Hohe Krankheitsaktivität: $> 4,0$

Grenzwerte für Patienten mit polyartikulärer Gelenkbeteiligung:

- Inaktive Erkrankung: $\leq 1,0$
- Geringe Krankheitsaktivität: $\geq 1,1-2,5$
- Mäßige Krankheitsaktivität: $\geq 2,51-8,5$
- Hohe Krankheitsaktivität: $> 8,5$

Für die vorliegende Untersuchung wurden nur Fremdb Berichte in die Auswertungen einbezogen, da aufgrund des geringen Alters der Patienten bei Einschluss in ICON Selbstberichte für weniger als die Hälfte der Patienten vorlagen.

2.4 Datenerfassung und Datenmanagement

Die Rekrutierung der Patienten fand in den involvierten kinderrheumatologischen Zentren statt. Alle an den Einrichtungen konsekutiv gesehenen Kinder und Jugendlichen mit neu diagnostizierter JIA wurden auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach Zustimmung durch die Eltern wurden alle Fragebögen von den Ärzten, Eltern sowie Kindern und Jugendlichen ausgefüllt. Alle Patienten wurden unabhängig von der Beobachtungsstudie je nach medizinischem Bedarf und zu Routineuntersuchungen in regelmäßigen Abständen in das kinderrheumatologische Zentrum einbestellt. Die ausgefüllten Fragebögen wurden von teilnehmenden Einrichtungen zeitnah an das DRFZ gefaxt. Die Datenerfassung erfolgte in

Abhängigkeit von der Art der Bögen durch studentische Hilfskräfte am DRFZ oder durch einen Dienstleister. Zur Identifizierung von Erfassungsfehlern wurde eine Doppelerfassung der Fragebögen mit anschließendem Datenabgleich durchgeführt. Alle Fragebögen wurden allgemeinen Vollständigkeits- und Plausibilitätsanalysen unterzogen. Bei fehlenden bzw. widersprüchlichen Angaben erfolgten Nachfragen in den teilnehmenden Einrichtungen.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Version 19 vorgenommen. Für die deskriptive Auswertung von stetig verteilten Variablen wurden die absoluten Antworthäufigkeiten, der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie der Interquartilsabstand erfasst. Die kategorialen Merkmale wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt. Zur Überprüfung der Repräsentativität der Analytestichprobe für das ICON Gesamtkollektiv wurden die soziodemographischen und klinischen Merkmale der Gesamtkohorte und der Analytestichprobe gegenübergestellt und mittels T-Test bzw. Chi²-Test auf Gruppenunterschiede getestet. Zum Vergleich der Werte einiger untersuchter Parameter zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up wurden zur Visualisierung Boxplots verwendet. Zur Veranschaulichung der einzelnen Dimensionen des PedsQLs wurde ein Spinnendiagramm eingesetzt. Univariable und multivariable Regressionsanalysen wurden genutzt, um die Assoziation interessierender Variablen auf die Lebensqualität zu untersuchen. Bei der Untersuchung der Lebensqualität zum 12-Monatszeitpunkt wurden die Analysen zusätzlich nach der Lebensqualität zur Eingangsuntersuchung adjustiert. Multivariable, lineare Regressionsanalysen dienten zur Identifizierung von soziodemographischen und klinischen Parametern, die mit der Lebensqualität zur Eingangsuntersuchung und zum 12-Monatszeitpunkt assoziiert sind. Der standardisierte Regressionskoeffizient wird berichtet, um die Stärke der Assoziation zwischen den eingeschlossenen Parametern zu beurteilen und zu vergleichen. Ein Signifikanzniveau von 5% wird für die Interpretation der Ergebnisse herangezogen.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar 2010 bis November 2013 waren 588 Kinder und Jugendliche in die Langzeitbeobachtungsstudie ICON eingeschlossen und über mindestens zwölf Monate beobachtet worden. Nicht alle in diesem Zeitraum an den elf teilnehmenden Zentren gesehen Patienten mit neu diagnostizierter JIA willigten in die Teilnahme an ICON ein. Vierzehn Prozent entschieden sich gegen eine Teilnahme, die häufigsten Gründe gegen eine Teilnahme an der Beobachtungsstudie waren Zeitmangel, persönliche Gründe (z.B. familiäre Probleme), Sprachschwierigkeiten oder kein Interesse.

Die für die vorliegende Arbeit ausgewählte Stichprobe ist repräsentativ für die ICON-Gesamtkohorte, die im November 2013 975 Patienten aufwies. Bezogen auf die Erkrankungsdauer, das Geschlecht sowie die JIA-Kategorienverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gesamtkohorte und der Stichprobe. Mittels T-Test wurde ermittelt, dass ein signifikanter Altersunterschied zwischen der Gesamtkohorte und der Stichprobe zu Beobachtungsbeginn (mittlerer Unterschied von zwei Monaten; $p=0,021$) sowie ein signifikanter Unterschied im Erkrankungsalter (mittlerer Unterschied von vier Monaten; $p=0,003$) zu verzeichnen ist.

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Mehr als zwei Drittel der Patienten ($n=401$) waren zu Beobachtungsbeginn in den Bundesländern Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen oder Baden-Württemberg ansässig. 61,4% ($n=361$) der Kinder und Jugendlichen lebten mit drei weiteren Personen im gleichen Haushalt, wobei sie überwiegend (86,6%; $n=509$) mit ihren Eltern zusammenwohnten. Die soziodemographischen Merkmale der Kinder und Jugendlichen und ihrer Eltern sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Soziodemographische Merkmale der Kinder und Jugendlichen

	Patienten (n=588)	
Alter bei Einschluss in Jahren, <i>Median (IQR)</i>	7,1 (3,2-11,9)	
Geschlecht, weiblich : männlich	2:1	
Summe der Haushaltsmitglieder, <i>Median (IQR)</i>	3,0 (2,0-3,0)	
Herkunftsland der Eltern, n (%)	Mutter, (n=560)	Vater, (n=557)
Deutschland	461 (78,4)	459 (78,1)
Türkei	25 (4,3)	29 (4,9)
Russland	14 (2,4)	13 (2,2)
Anderes Land	60 (10,2)	56 (9,5)
Bildungsabschluss und berufliche Situation der Eltern, n (%)	Anzahl (n=588)	
Schulabschluss: mindestens ein Elternteil mit Fach- oder Hochschulreife	310 (53,6)	
Berufsausbildung: mindestens ein Elternteil mit Lehre oder Fachschulausbildung	341 (59,1)	
Berufliche Situation: mindestens ein Elternteil in Erwerbstätigkeit (Teil- oder Vollzeit)	370 (62,9)	

Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 6,8 Jahren ($SD=4,5$) und die mittlere Erkrankungsdauer bei 6,0 Monaten ($SD=9,9$). Die Hälfte der erkrankten Kinder und Jugendlichen hatten eine Oligoarthritis, etwa ein Viertel eine Polyarthrit. Die krankheitsspezifischen Merkmale der Patienten sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Krankheitsspezifische Merkmale der Patienten

	Patienten (<i>n</i> = 588)
Erkrankungsalter in Jahren, <i>Median (IQR)</i>	6,1 (2,6-11,0)
Erkrankungsdauer bis Diagnosestellung in Monaten, <i>Median (IQR)</i>	3,0 (1,0-7,0)
JIA-Kategorien, <i>n (%)</i>	585 (99,5)
Systemische Arthritis	20 (3,4)
Oligoarthritis	293 (50,1)
Psoriasisarthritis	37 (6,3)
Enthesitis-assoziierte Arthritis	61 (10,4)
Polyarthritis, RF-negativ	142 (24,1)
Polyarthritis , RF positiv	15 (2,6)
Undifferenzierte Arthritis	17 (2,9)

Die arzt- und elternberichteten Angaben zur Krankheitsaktivität bzw. zum Gesundheitszustand bei Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Arzt- und elternberichtete Krankheitsparameter (Krankheitsaktivität, Gesundheitszustand, Alltagsfunktion und Schmerzender Patienten) bei Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up

Parameter	Beobachtungsbeginn			12-Monats-Follow-up		
	<i>n</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>n</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>Median (IQR)</i>
Krankheitsaktivität, Arztglobalurteil (NRS, 0-10)	588	3,5 (2,7)	3,0 (1,0-5,0)	508	1,0 (1,3)	0,5 (0,0-1,5)
Gesundheitszustand, Elternglobalurteil (NRS, 0-10)	587	2,8 (2,2)	2,5 (1,0-4,0)	586	1,6 (1,9)	1,0 (0,0-2,0)
Krankheitsaktivität (cJADAS10, 0-30)	587	9,2 (6,3)	8,0 (4,5-13,0)	506	3,4 (3,9)	2,0 (0,5-5,0)
Funktionseinschränkungen (CHAQ, 0-3)	588	0,5 (0,7)	0,3 (0,0-0,9)	588	0,3 (0,5)	0,0 (0,0-0,3)
Schmerz, Elterneinschätzung (NRS, 0-10)	584	2,7 (2,6)	2,0 (0,5-4,0)	586	1,3 (2,0)	0,5 (0,0-2,0)

NRS = numerische Rating Skala; CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; cJADAS10 = klinischer Juvenile Arthritis Disease Activity Score

Therapie

Zu Beobachtungsbeginn wurden 572 Patienten (97,3%) bereits medikamentös behandelt. Am häufigsten wurden NSAR eingesetzt.

Nahezu alle Patienten waren jemals bis zum 12-Monats-Follow-up mit NSAR ($n=572$; 97,3%) und mehr als ein Drittel mit systemischen Glukokortikoiden ($n=229$; 39%) therapiert worden. Zwei Drittel der Patienten ($n=391$; 67%) wurde jemals bis zum 12-Monats-Follow-up mit einem konventionellen DMARD und jeder fünfte Patient ($n=121$; 21%) mit einem biologischen DMARD (bDMARD) behandelt. Bei 16 Patienten (3%) war die bDMARD-Therapie bereits vor Beobachtungsbeginn initiiert worden, wobei fast die Hälfte dieser Patienten ($n=7$) eine systemische JIA aufwiesen. Methotrexat war das am häufigsten verschriebene konventionelle DMARD und Etanercept das häufigste biologische DMARD. Eine Übersicht zur medikamentösen Behandlung bis zum 12-Monats-Follow-up gibt in der Tabelle 5 her.

Darüber hinaus wurden andere Behandlungen, wie zum beispielsweise Physio- und Ergotherapie eingesetzt, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Tabelle 5: Medikamentöse Behandlung der Patienten bei Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up

	Bei Beobachtungsbeginn		Zum 12-Monats-Follow-up	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
NSAR	494	84.0	196	33.3
Systemische Glukokortikoide	132	22.5	50	8.5
DMARD	243	41.3	344	58.5
csDMARD	241	41.0	316	53.7
bDMARD	15	2.6	105	17.9

Allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualität

Die allgemeine Lebensqualität (PedsQI 4.0) der Kinder und Jugendlichen lag zu Beobachtungsbeginn im Mittel bei 75,0 ($IQR=59,5-88,0$). Dabei waren die Lebensbereiche körperliche und emotionale Funktion am stärksten betroffen. Hingegen wurde die allgemeine Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen im sozialen Bereich am wenigsten eingeschränkt empfunden.

Die Kinder und Jugendlichen waren auch in ihrer krankheitsspezifischen Lebensqualität (PedsQL 3.0) eingeschränkt. Der Lebensbereich tägliche Aktivitäten der krankheitsspezifischen

Lebensqualität war bei den Kindern und Jugendlichen am wenigsten beeinflusst. Jedoch wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität durch die Behandlungen am stärksten beeinflusst. Darüber hinaus wiesen Patienten mit verschiedenen Formen der JIA zu Beobachtungsbeginn signifikante Unterschiede in der allgemeinen Lebensqualität auf ($p < 0,001$).

Die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten verbesserte sich signifikant zwischen dem Beobachtungsbeginn und dem 12-Monats-Follow-up ($p < 0,001$; Beobachtungsbeginn: *Median*=75,0; *IQR*=59,5-88,0; und 12-Monats-Follow-up: *Median*=89,3; *IQR*=78,6-96,4). Alle Lebensbereiche der allgemeinen (PedsQL 4.0) und krankheitsspezifischen (PedsQL 3.0) Lebensqualität verbesserten sich signifikant vom Beobachtungsbeginn bis zum 12-Monats-Follow-up ($p < 0,001$). Abbildung 1 und 2 zeigen die allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten in den verschiedenen Lebensbereichen zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up.

Abbildung 1: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) je Lebensbereich zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up

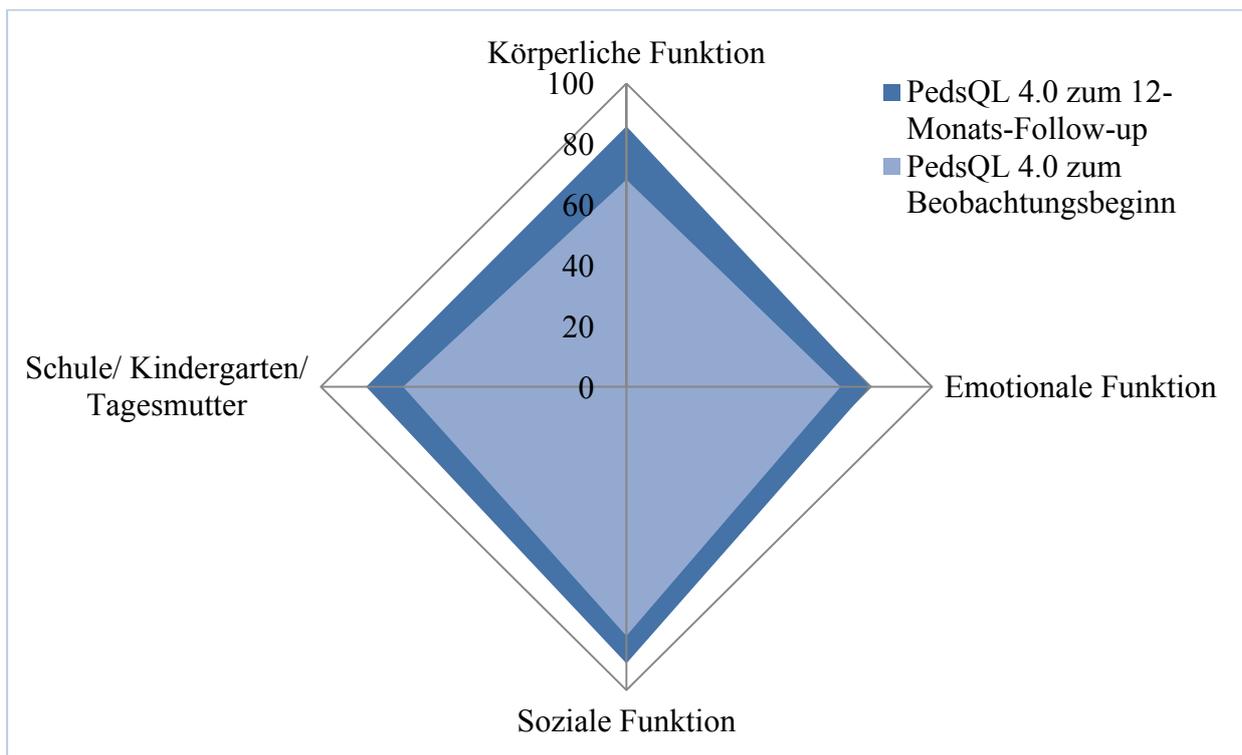
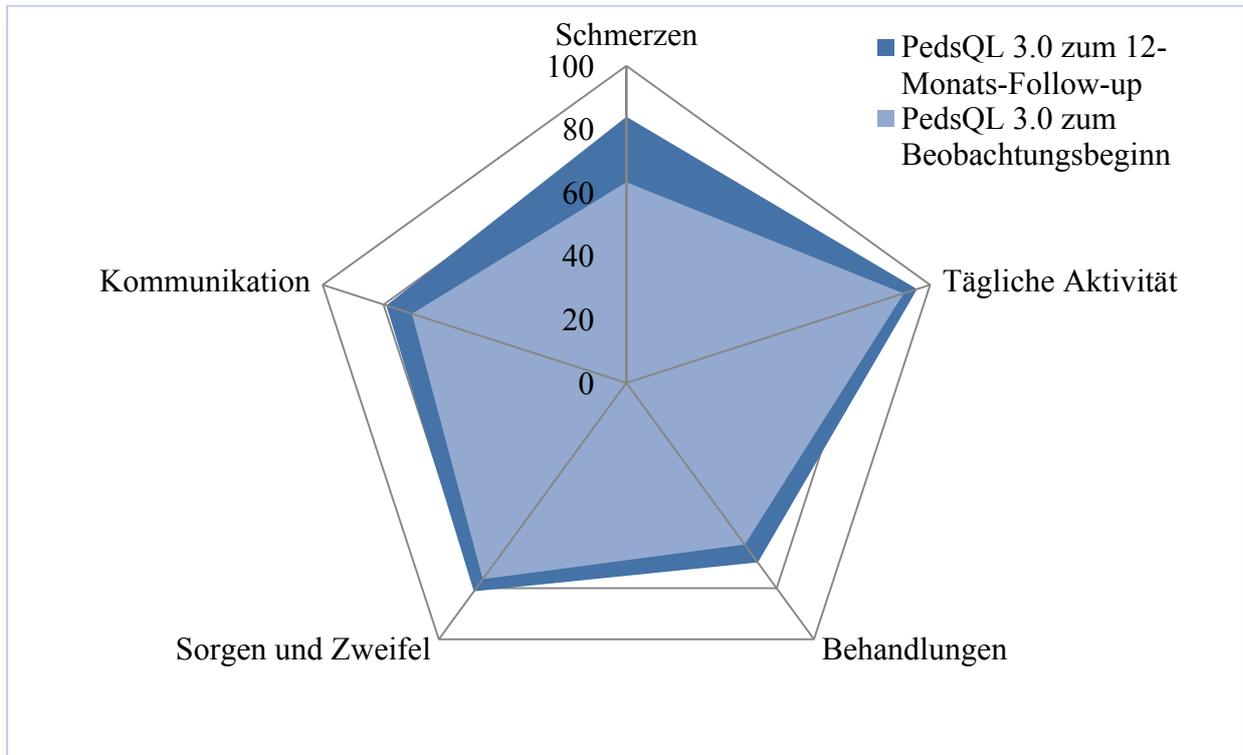


Abbildung 2: Krankheitsspezifische Lebensqualität (PedsQL 3.0) je Lebensbereich zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up



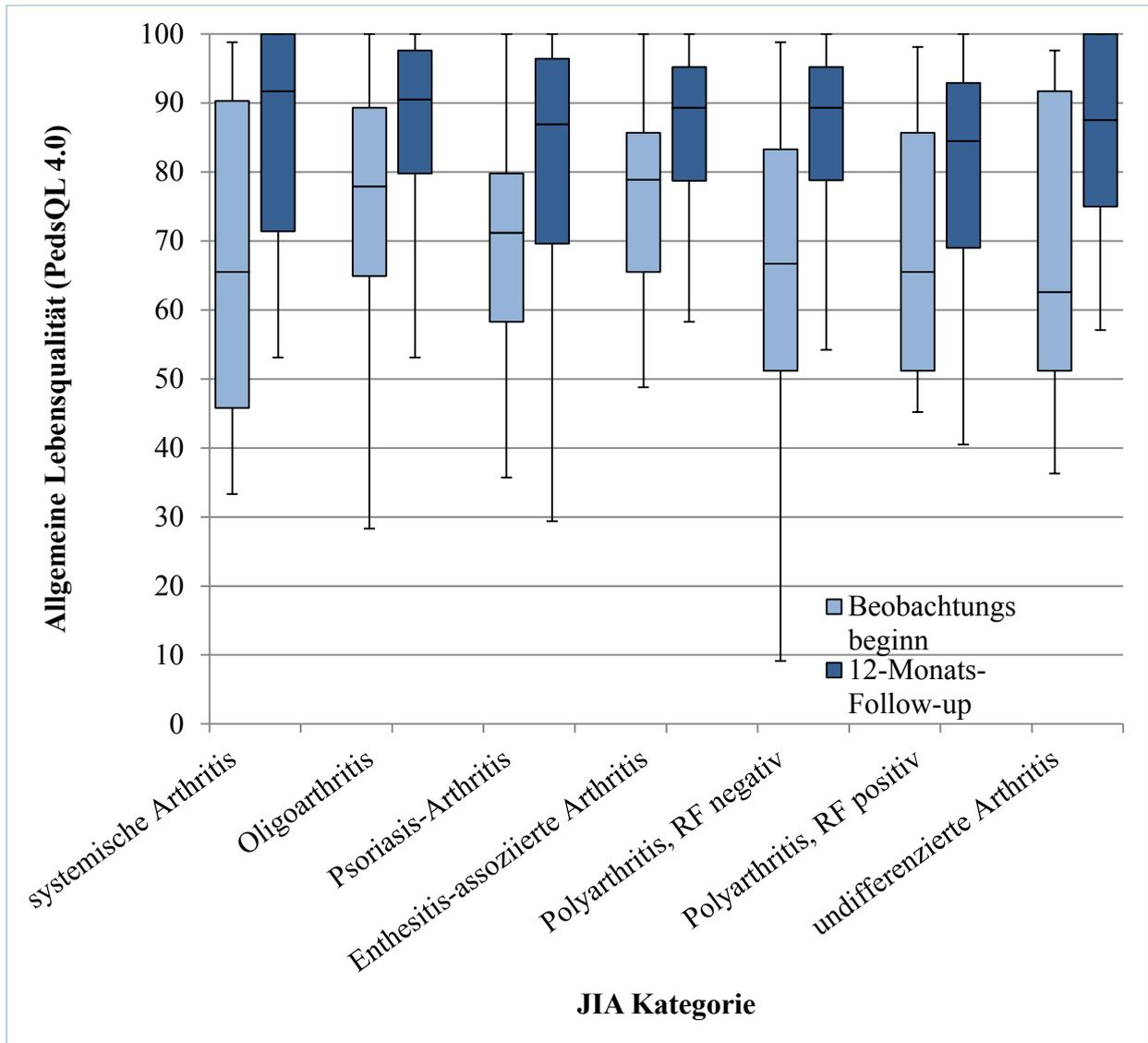
In Tabelle 6 sind alle Teilbereiche der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up zusammengefasst.

Zum 12-Monats-Follow-up unterschieden sich die Patienten in ihrer allgemeinen Lebensqualität je JIA-Kategorie nicht mehr signifikant ($p=0,925$). Zur Visualisierung der Veränderung der allgemeinen Lebensqualität in Abhängigkeit der JIA-Kategorie über den Zeitraum von einem Jahr dient Abbildung 3.

Tabelle 6: Übersicht zu den einzelnen Teilbereichen der allgemeinen (PedsQL 4.0) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (PedsQL 3.0) zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up

	Bei Beobachtungsbeginn			Nach zwölf Monaten		
	<i>n</i>	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i>	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)	<i>MW</i> (<i>SD</i>)
PedsQL 4.0 (Range 0-100)						
Körperliche Funktion	587	71,9 (50,0-87,5)	68,3 (24,1)	586	91,7 (78,1-100)	85,9 (17,2)
Emotionale Funktion	581	70,0 (55,0-90,0)	70,1 (21,5)	579	85,0 (65,0-100)	79,7 (19,0)
Schule/ Kindergarten/ Tagesmutter	520	75,0 (58,3-91,7)	73,0 (20,9)	555	91,7 (75,0-100)	85,1 (16,7)
Soziale Funktion	584	86,3 (70,0-100)	82,1 (19,1)	580	100 (85,0-100)	91,2 (13,2)
PedsQL 3.0 (Range 0-100)						
Schmerz	580	62,5 (43,8-87,5)	63,3 (26,4)	493	93,8 (75,0-100)	84,0 (19,5)
Sorgen und Zweifel	357	83,3 (66,7-100)	76,5 (21,9)	298	91,7 (66,7-100)	81,3 (22,5)
Tägliche Aktivitäten	578	100 (90,0-100)	91,3 (16,7)	493	100 (100-100)	95,7 (11,3)
Behandlung	580	65,0 (45,0-82,1)	63,1 (23,5)	499	71,4 (50,0-90,0)	70,0 (23,3)
Kommunikation	261	75,0 (50,0-100)	70,6 (28,3)	200	91,7 (66,7-100)	79,1 (25,9)

Abbildung 3: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen nach JIA-Kategorie zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up



3.2 Zusammenhänge zwischen allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität und soziodemographischen Parametern

Es wurden verschiedene soziodemographische Parameter im Hinblick auf eine Assoziation mit der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrachtet:

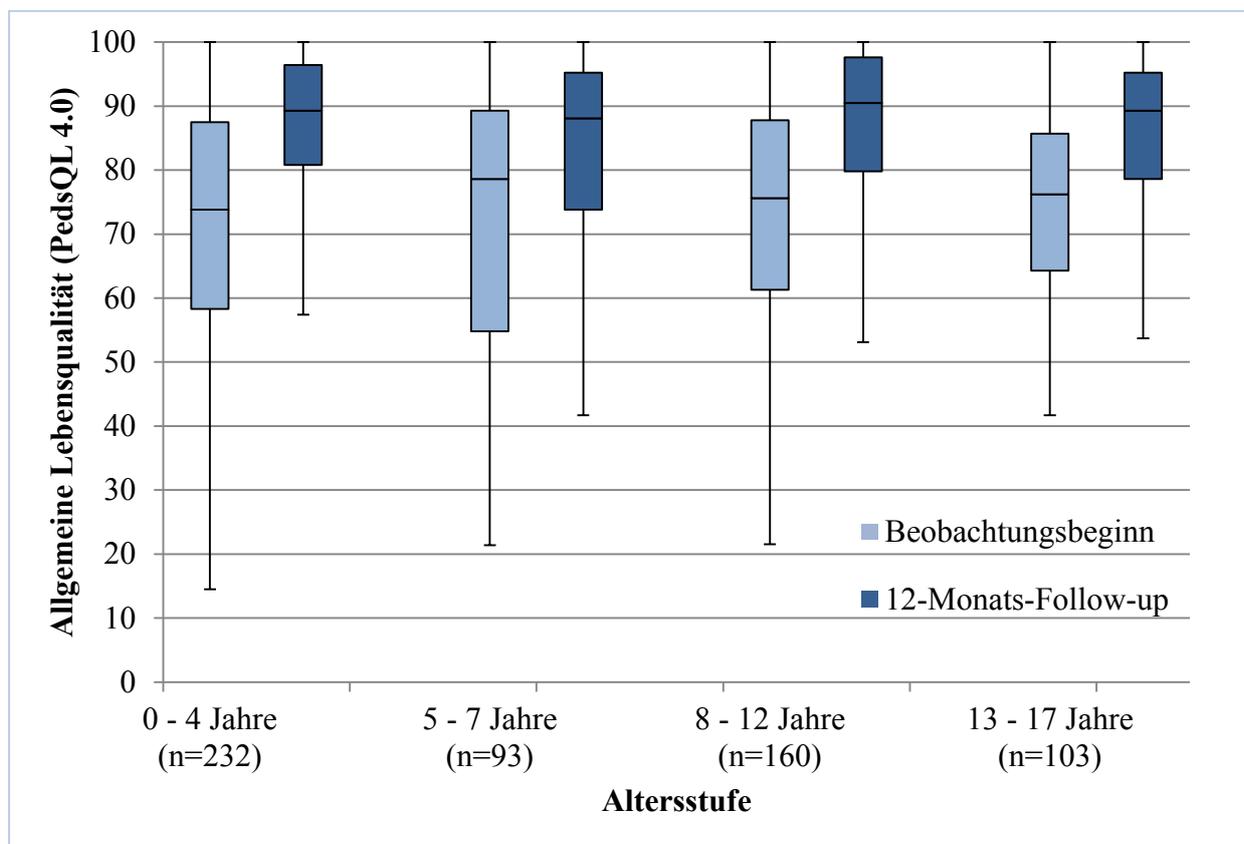
- Alter bei Einschluss
- Geschlecht
- Regionale Zugehörigkeit
- Haushaltsgröße und -mitglieder

- Herkunftsland der Eltern
- Bildung und berufliche Situation der Eltern

Alter

Die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) ist in Abbildung 4 je nach Altersstufe dargestellt. Signifikante Unterschiede in der allgemeinen Lebensqualität der Patienten unterschiedlicher Altersgruppen bestanden weder zum Beobachtungsbeginn, noch zum 12-Monats-Follow-up.

Abbildung 4: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen nach Alter (gruppiert) zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up



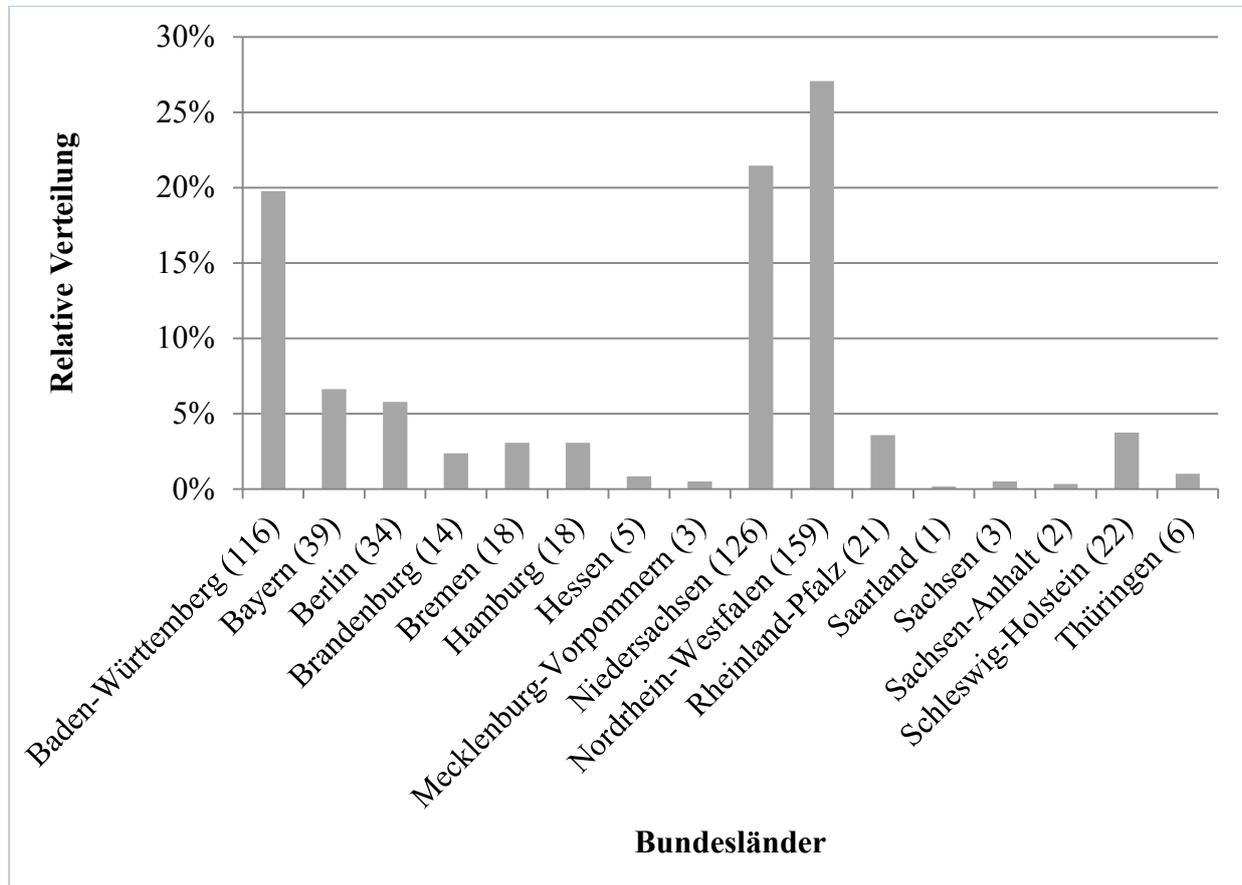
Geschlecht

Zwischen den Mädchen und Jungen bestand im Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied in der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) (Beobachtungsbeginn: Mädchen: $MW=73,1$; $SD=18,0$; Jungen: $MW=71,6$; $SD=19,1$; 12-Monats-Follow-up: Mädchen: $MW=85,5$; $SD=14,1$; Jungen: $MW=85,0$; $SD=15,0$).

Regionale Zugehörigkeit

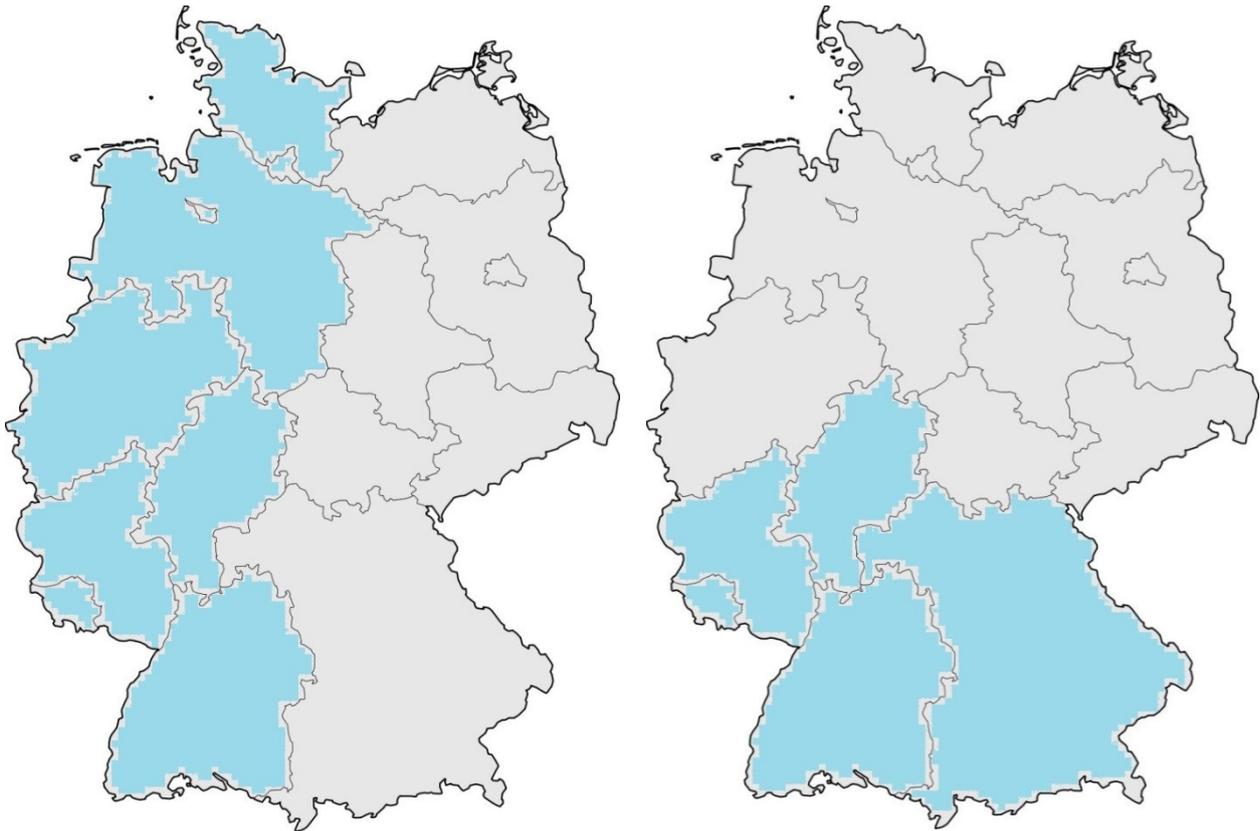
Der Wohnort der Kinder und Jugendlichen wurde dem jeweiligen Bundesland zugeordnet. In Abbildung 5 ist die Verteilung der Bundesländer aller Patienten dargestellt.

Abbildung 5: Regionale Zugehörigkeit der Patienten (in %)



Es konnte kein signifikanter Unterschied in der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) von Patienten mit unterschiedlicher regionaler Zugehörigkeit aufgezeigt werden. Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen einem Wohnort im Norden und Süden sowie im Osten und Westen, wurden alle Bundesländer jeweils in zwei Gruppen geteilt. Die Einteilung erfolgte strikt nach geographischer Lage. Zur Veranschaulichung ist dies in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Einteilung der Bundesländer in West und Ost (link) und Nord und Süd (rechts)



Dementsprechend wohnten 82,7% ($n=486$) der Kinder und Jugendlichen im Westen sowie 68,9% ($n=405$) im Norden Deutschlands. Eines der Kinder war in Italien wohnhaft und wurde daher aus der Betrachtung ausgeschlossen. Zwischen Patienten aus dem Osten und Westen gab es keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Im Norden wohnhafte Patienten ($n=405$) hatten eine signifikant bessere allgemeine Lebensqualität zum 12-Monats-Follow-up als im Süden wohnhafte Patienten ($n=182$) ($p=0,008$). Es zeigte sich, dass im Süden wohnhafte Patienten signifikant stärkere körperliche Einschränkungen (CHAQ) aufwiesen ($p=0,012$). Tabelle 7 stellt die allgemeine Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen je nach Wohnort dar.

Tabelle 7: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten nach Wohnregion zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up

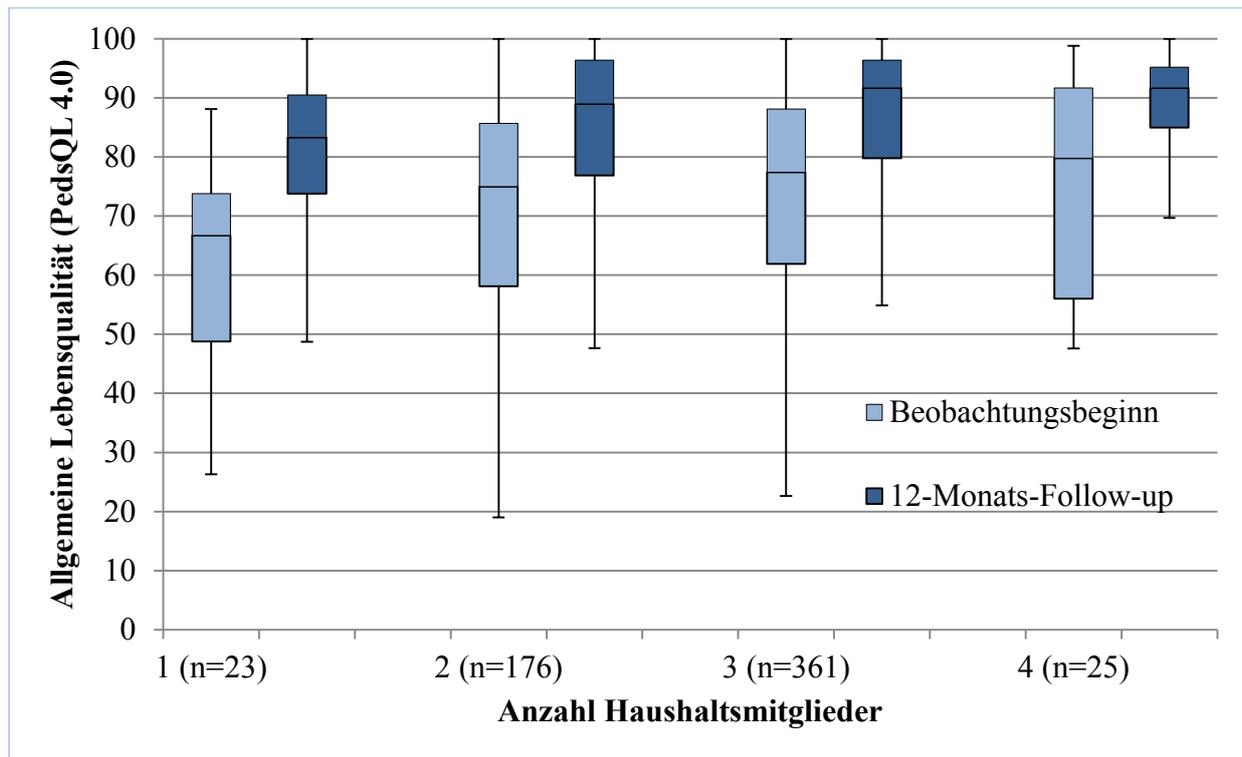
Wohnort	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn			Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zum 12-Monats-Follow-up		
	<i>n</i>	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)	<i>n</i>	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)
Westen	491	72,7 (18,2)	75,0 (59,5-86,9)	486	85,4 (14,3)	89,3 (79,8-96,4)
Osten	96	71,7 (19,4)	75,0 (57,7-88,1)	101	84,9 (14,7)	89,3 (77,4-96,4)
Norden	405	72,7 (18,3)	76,2 (59,5-88,1)	405	86,3 (14,0)	90,5 (81,0-96,4)
Süden	182	72,2 (18,5)	73,8 (60,3-88,1)	182	83,1 (15,1)	86,6 (73,8-95,8)

Für die Evaluierung eines Zusammenhangs zwischen der Lebensqualität und der Größe des Wohnortes wurden die einzelnen Wohnorte der Kinder und Jugendlichen kategorisiert in: Metropole (über 1.000.000 Einwohner), Großstadt (100.000 bis 1.000.000), Mittelstadt (20.000 bis 100.000) sowie Kleinstadt einschließlich Landkreisen und Landgemeinden (unter 20.000).^{82,83} Dementsprechend lebten 78 (13,3%) Kinder und Jugendliche in einer Metropole, 120 (20,4%) in einer Großstadt, 151 (25,7%) in einer Mittelstadt und 239 (40,6%) in einer Kleinstadt oder einem bestimmten Landkreis. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten in Abhängigkeit von der Größe des Wohnortes der Patienten.

Haushaltsgröße und -mitglieder

Je höher die Anzahl der im Haushalt lebenden Personen war, desto höher war die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zu Beobachtungsbeginn ($p=0,006$). Dieser Zusammenhang konnte zum 12-Monats-Follow-up nicht mehr nachgewiesen werden. In Abbildung 7 ist die Lebensqualität der Patienten zu beiden Beobachtungszeitpunkten nach Haushaltsgröße ersichtlich.

Abbildung 7: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up nach Haushaltsgröße (exklusive Patienten)



In 99,0% ($n=582$) der Fälle lebten die Patienten mit ihrer Mutter und in 87,1% ($n=512$) mit ihrem Vater zusammen in einem Haushalt, wobei 12,9% ($n=76$) der Eltern ohne Partner im gleichen Haushalt wohnten. Patienten mit einem Elternteil ohne Lebenspartner im selben Haushalt hatten zu Beobachtungsbeginn eine signifikant niedrigere allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0; $MW=61,0$; $SD=18,8$) als die Patienten mit einem Elternteil, deren Partner mit im Haushalt lebte (PedsQL 4.0; $MW=74,3$; $SD=17,7$) lebte ($p<0,001$). Dieser Zusammenhang blieb auch zum 12-Monats-Follow-up bestehen ($p=0,006$). Kinder und Jugendliche mit im Haushalt lebendem Vater ($MW=74,4$; $SD=17,6$) zeigten eine signifikant höhere allgemeine Lebensqualität ($p<0,001$) zu Beobachtungsbeginn als jene ohne Vater im gleichen Haushalt ($MW=60,5$; $SD=18,7$). Das ließ sich zum 12-Monats-Follow-up nicht belegen.

69,0% ($n = 406$) der Patienten wohnten mit mindestens einem Geschwisterkind im gleichen Haushalt. Die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen ohne Geschwisterkind war zu Beobachtungsbeginn signifikant niedriger ($MW=70,3$; $SD=19,1$) als die von Kindern und Jugendlichen mit einem Geschwisterkind im Haushalt ($MW=73,6$; $SD=18,0$; $p=0,048$). Zum 12-Monats-Follow-up war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar.

In 7,1% ($n = 42$) der Fälle wohnte mindestens ein Großelternanteil im gleichen Haushalt. Zu Beobachtungsbeginn hatten die Patienten mit einem Großelternanteil im Haushalt eine geringere

allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) als ohne Großeltern im Haushalt ($p=0,024$; mindestens ein Großelternteil: $MW=66,4$; $SD=20,6$; keine Großeltern: $MW=73,1$; $SD=18,1$). Zum 12-Monats-Follow-up kehrte sich dieser Zusammenhang um, sodass Kinder und Jugendliche mit Großeltern im gleichen Haushalt eine signifikant bessere allgemeine Lebensqualität zeigten ($p=0,005$; mindestens ein Großelternteil: $MW=88,4$; $SD=10,8$; keine Großeltern: $MW=85,1$; $SD=14,6$).

Herkunft der Eltern

Die häufigsten Herkunftsländer der Eltern sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Es fand sich zu beiden Untersuchungszeitpunkten kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herkunft der Eltern und der allgemeinen Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen (PedsQL 4.0).

Bildung und berufliche Situation der Eltern

Zur Kategorisierung des Bildungsniveaus der Eltern wurden deren Schulabschluss und Art der Berufsausbildung berücksichtigt. Es wurde jeweils fünf verschiedene Schulabschlüsse bzw. Arten der Berufsausbildung unterschieden, wobei jeweils der höchste Bildungsabschluss eines Elternteils bei der Kategorisierung berücksichtigt wurde.

Tabelle 8 zeigt die allgemeine Lebensqualität der Patienten (PedsQL 4.0) je nach Schulbildung der Eltern. Je höher der Schulabschluss der Eltern, desto höher war die allgemeine Lebensqualität der Patienten (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn ($p=0,015$). Dieser Zusammenhang ließ sich zum 12-Monats-Follow-up nicht mehr nachweisen.

Tabelle 8: Allgemeine Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up je nach Schulabschluss der Eltern

Schulabschluss der Eltern	Patienten (<i>n</i> =578)	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) bei Einschluss		Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zum 12-Monats-Follow-up	
	<i>n</i>	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)
kein Abschluss	1	65,3 (n.a.*)	65,3 (65,3-65,3)	88,8 (n.a.*)	88,8 (88,8-88,8)
Hauptschulabschluss	55	69,5 (19,6)	66,7 (51,2-88,2)	81,7 (17,4)	85,7 (71,4-96,4)
Realschulabschluss/ polytechnischen Oberschule	212	71,3 (19,0)	73,8 (58,3-86,9)	85,5 (13,5)	89,3 (78,8-96,4)
Fachhochschulreife	84	71,8 (17,5)	72,0 (58,9-84,5)	82,6 (15,6)	86,9 (73,8-95,2)
allgemeine Hochschulreife	226	74,8 (17,5)	78,3 (63,1-88,1)	86,8 (14,0)	91,7 (80,9-97,2)
*n.a.= nicht anwendbar					

Zwischen der Art der Berufsausbildung der Eltern und der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten bestand weder zum Beobachtungsbeginn noch zum 12-Monats-Follow-up ein signifikanter Zusammenhang. Patienten mit einem Elternteil, das ein Fachhochschulstudium beendet hatte, wiesen eine schlechteren allgemeine Lebensqualität zum 12-Monats-Follow-up auf als Kinder und Jugendliche mit einem Elternteil, das ein Hochschulstudium abgeschlossen hatte ($p=0,013$). In der Tabelle 9 ist die allgemeine Lebensqualität der Patienten nach Art der Berufsausbildung der Eltern aufgeführt.

Tabelle 9: Allgemeine Lebensqualität der Patienten (PedsQL 4.0) zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up je nach Art der Berufsausbildung der Eltern

Berufsausbildung der Eltern	Patienten (n=577) <i>n</i>	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn		Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zum 12-Monats-Follow-up	
		<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)
keine Berufsausbildung/ im Beruf angelernt	24	71,2 (19,8)	72,0 (64,2-87,8)	87,8 (10,8)	87,8 (83,3-96,8)
Lehre zwei bzw. drei Jahre	240	72,2 (18,3)	74,4 (58,3-87,8)	85,0 (14,2)	88,4 (78,6-95,5)
Fachschulausbildung	101	70,9 (19,1)	76,2 (55,0-85,7)	85,5 (13,3)	89,3 (78,6-96,4)
Fachhochschulstudium	83	72,7 (17,6)	75,0 (60,7-86,9)	81,9 (18,6)	88,1 (73,8-96,4)
Hochschulstudium (Universität)	125	75,2 (17,5)	78,6 (61,9-89,3)	87,4 (12,3)	90,5 (81,0-96,4)
Sonstiges	4	85,1 (23,2)	94,6 (70,2-100,0)	99,1 (1,1)	99,4 (98,2-100)

Die allgemeine Lebensqualität der Patienten (PedsQL 4.0) ließ keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der aktuellen beruflichen Situation der Eltern erkennen.

3.3 Zusammenhänge zwischen allgemeiner gesundheitsbezogener Lebensqualität und Krankheitsparametern

Folgende Parameter wurden im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit JIA betrachtet:

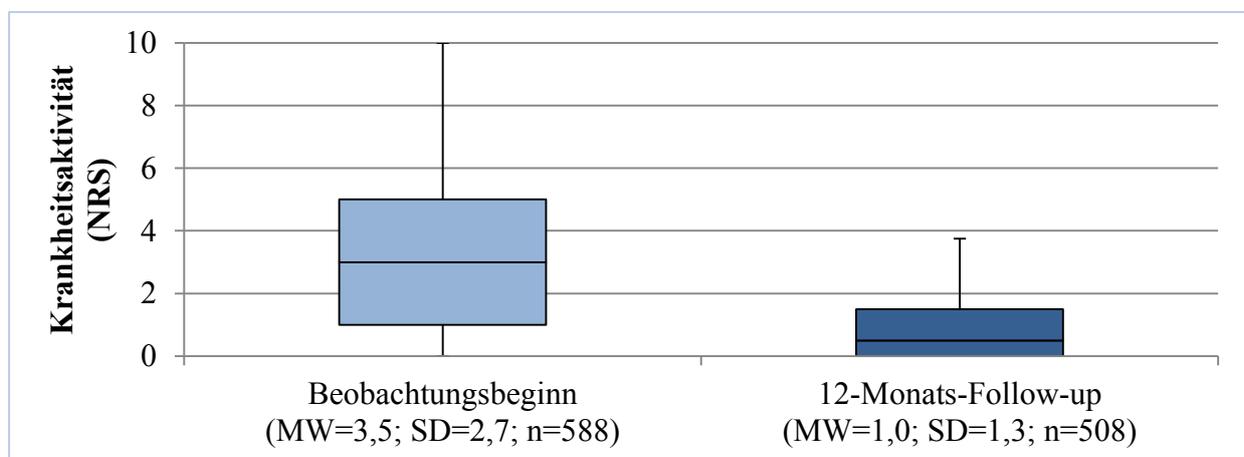
- Globalbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (NRS, 0-10, 0=inaktive Erkrankung, 10= hochaktive Erkrankung)
- Globalbewertung des Gesundheitszustand durch die Eltern (NRS, 0-10, 0=bester Wert, 10=schlechtester Wert)
- Ausmaß des Gelenkbefalls (Anzahl aktiver Gelenke, oligoartikulärer versus polyartikulärer Gelenkbefall)
- klinischer JADAS (cJADAS-10, 0-30, 0=bester Wert, 30=schlechtester Wert)

- Funktionseinschränkungen (CHAQ, 0-3, 0=keine Funktionseinschränkung, 10= ausgeprägte Funktionseinschränkung)
- Schmerzstärke durch die Eltern (NRS, 0-10, 0=bester Wert, 10=schlechtester Wert)

Globalbewertung der Krankheitsaktivität aus ärztlicher Sicht

Die Krankheitsaktivität zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up ist anhand von Boxplots in Abbildung 8 dargestellt. 59% der Patienten wiesen zum 12-Monats-Follow-up eine inaktive Erkrankung auf (NRS $\leq 0,5$).

Abbildung 8: Krankheitsaktivität (bewertet durch Arzt anhand NRS) zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)

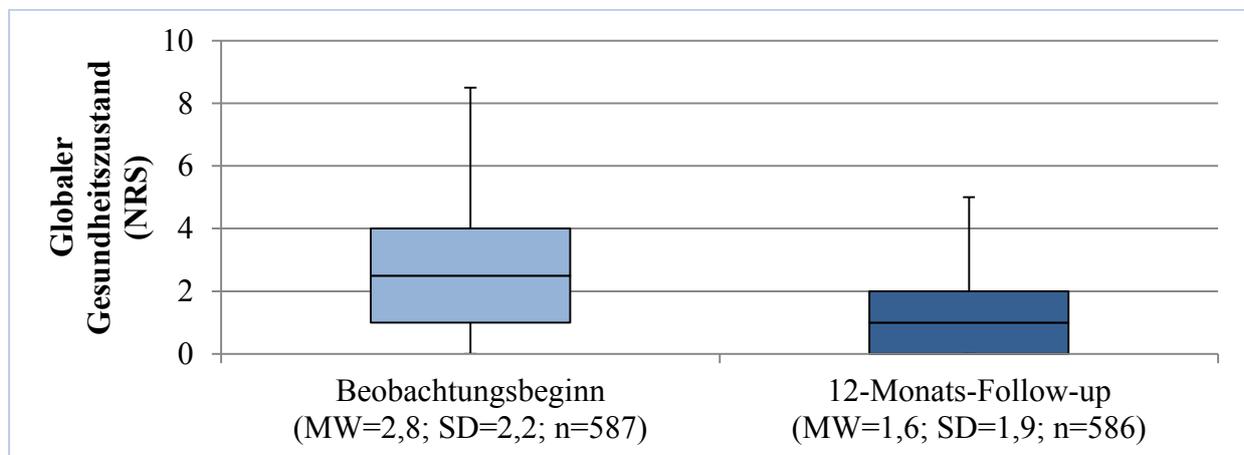


Die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen mit JIA hing zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up signifikant mit der Krankheitsaktivität ($p < 0,001$) zusammen. Je höher die Krankheitsaktivität war, desto niedriger war die allgemeine Lebensqualität der Patienten zu diesen Zeitpunkten.

Globalbewertung des Gesundheitszustandes

Der Gesundheitszustand der Patienten zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up ist in Abbildung 9 abgebildet. Ein optimaler Gesundheitszustand (Wert $\leq 0,5$) wurde für 16% der Kinder und Jugendlichen bei Einschluss und für 43% zum 12-Monats-Follow-up berichtet.

Abbildung 9: Globalbewertung des Gesundheitszustandes (bewertet durch Eltern anhand NRS) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)



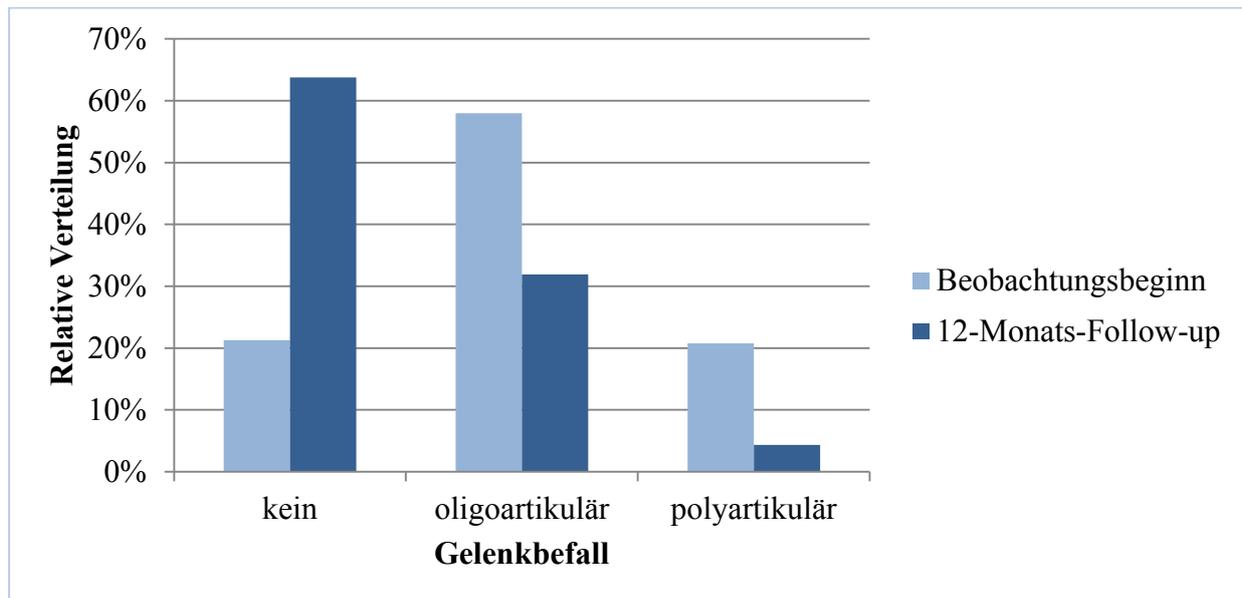
Je besser die Globalbewertung des Gesundheitszustand nach Einschätzung der Eltern (NRS), desto signifikant höher war die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen zu beiden Zeitpunkten ($p < 0,001$).

Ausmaß des Gelenkbefalls

Die Anzahl aktiver Gelenke stellt einen weiteren Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der Krankheitsaktivität dar. Die meisten Patienten wiesen zu Beobachtungsbeginn eine aktive Oligoarthritis (ein bis vier aktive Gelenke) auf, etwa jeder fünfte hatte eine aktive Polyarthritis (>vier aktive Gelenke). Bei über 60% der Kinder und Jugendlichen konnte zum 12-Monats-Follow-up klinisch keine aktive Arthritis mehr festgestellt werden.

In Abbildung 10 ist die relative Verteilung des Gelenkbefalls zu beiden Beobachtungszeitpunkten dargestellt.

Abbildung 10: Relative Verteilung eines oligo- oder polyartikulären Gelenkbefalls bei den Kindern und Jugendlichen mit JIA zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up



Gut die Hälfte der Kinder und Jugendlichen aller drei Gruppen (ohne aktive Gelenke, $n=125$; Oligoarthritis, $n=341$; Polyarthritis, $n=122$) wiesen nach zwölf Monaten keine aktiven Gelenke auf (56,8% in der Gruppe ohne aktive Gelenke zu Beginn der Beobachtung; 56,0% in der Oligoarthritisgruppe; 50,8% in der Polyarthritisgruppe).

Das Ausmaß des Gelenkbefalls war zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant mit der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten assoziiert ($p<0,001$). Je mehr aktive Gelenke die Kinder und Jugendlichen hatten, desto niedriger war die Lebensqualität (Tabelle 10)

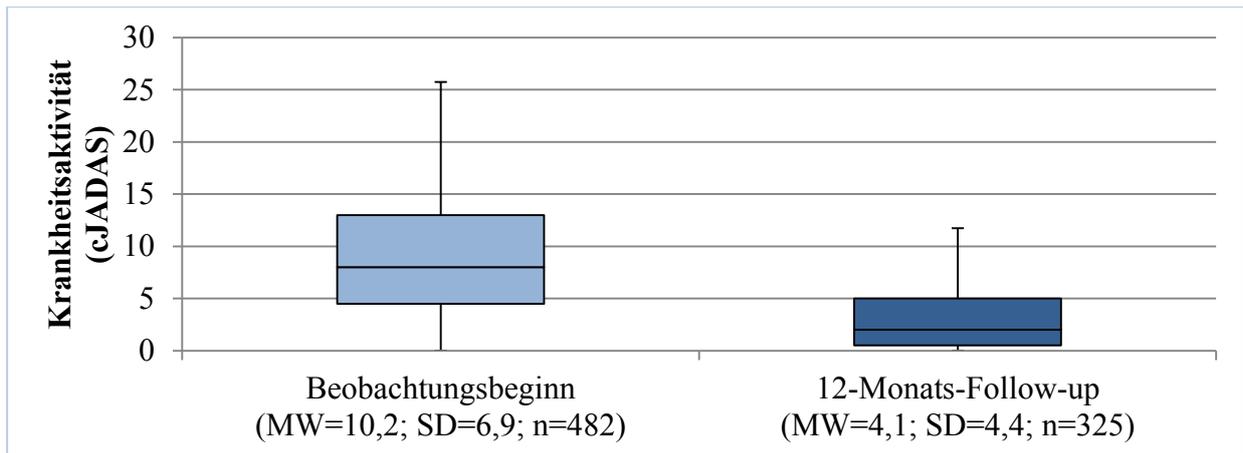
Tabelle 10: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up in Abhängigkeit vom Gelenkbefallsmuster

Befallsmuster aktiver Gelenke	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn			Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zum 12-Monates-Follow-up		
	<i>n</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>Median (IQR)</i>	<i>n</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>Median (IQR)</i>
kein Gelenkbefall	125	80,6 (16,0)	84,5 (70,2-94,0)	324	87,7 (12,8)	91,7 (83,3-97,6)
oligoartikulär	341	73,2 (17,9)	76,2 (61,3-85,7)	162	82,1 (14,1)	82,1 (73,8-92,9)
polyartikulär	122	62,7 (20,1)	61,9 (50,0-79,8)	22	74,4 (18,8)	82,1 (60,7-87,5)

Klinischer JADAS

Der klinische JADAS-10 (cJADAS-10), als zusammengesetzter Krankheitsaktivitätsscore, ist in der Abbildung 11 dargestellt.

Abbildung 11: Krankheitsaktivität (bewertet anhand des cJADAS-10, Score 0-30) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)



Die anhand des cJADAS-10 ermittelte Krankheitsaktivität war zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant mit der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) assoziiert ($p < 0,001$). Je höher die Krankheitsaktivität (cJADAS-10), desto niedriger war die allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen. Die Lebensqualität der Patienten in Abhängigkeit von bestimmten Krankheitsaktivitätszuständen (inaktive, geringe, moderate und hohe Krankheitsaktivität, Einteilung nach Consolaro⁸¹) ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Die Krankheitsaktivitätszustände standen zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit der allgemeinen Lebensqualität der Patienten in signifikantem Zusammenhang ($p < 0,001$).

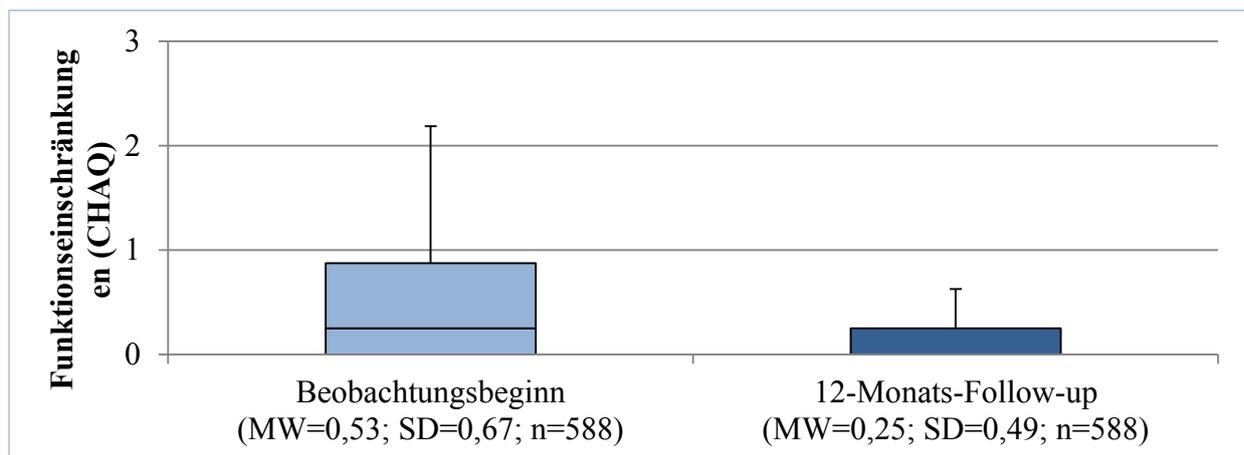
Tabelle 11: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up in Abhängigkeit von Krankheitsaktivitätszuständen (Kategorien nach Consolaro⁸¹)

Krankheitsaktivität (cJADAS-10)	PedsQL-Wert bei Einschluss			PedsQL-Wert nach zwölf Monaten		
	<i>n</i>	<i>MW</i> (SD)	<i>Median</i> (IQR)	<i>n</i>	<i>MW</i> (SD)	<i>Median</i> (IQR)
Inaktiv	49	90,0 (14,3)	94,0 (86,9-98,8)	196	92,5 (8,6)	95,2 (89,3-98,8)
Gering	16	84,2 (12,7)	85,7 (74,6-97,0)	46	89,3 (9,8)	91,7 (86,9-96,4)
Moderat	117	79,6 (13,7)	81,9 (71,4-90,5)	144	83,9 (11,6)	86,3 (78,6-92,9)
Hoch	378	68,0 (18,2)	69,0 (54,8-83,3)	112	73,0 (16,7)	73,8 (61,9-85,7)

Funktionseinschränkungen (CHAQ)

Zu Beobachtungsbeginn wurden für 65% der Kinder und Jugendlichen Funktionseinschränkungen im Alltag angegeben (CHAQ>0), zum 12-Monats-Follow-up für 41%. Das Ausmaß der Funktionseinschränkungen visualisiert Abbildung 12.

Abbildung 12: Funktionseinschränkungen (bewertet anhand des CHAQ) der Kinder und Jugendlichen mit JIA zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)



Die Alltagsfunktion der Patienten war signifikant mit deren Lebensqualität (PedsQL 4.0) assoziiert. Sowohl zu Beobachtungsbeginn als auch zum Zeitpunkt nach zwölf Monaten waren stärkere Funktionseinschränkungen der Patienten mit einer geringeren allgemeinen Lebensqualität verbunden ($p < 0,001$)

Tabelle 12: Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Patienten zum Beobachtungsbeginn und 12-Moants-Follow-up in Abhängigkeit vom Ausmaß körperlicher Einschränkungen (CHAQ-Kategorisierung nach Dempster⁷⁷)

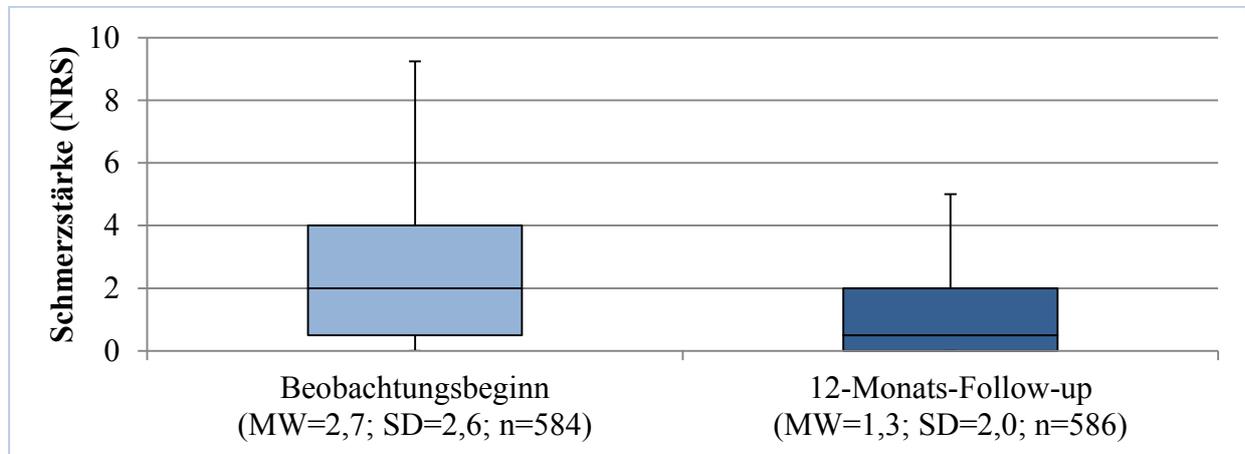
Funktions- einschränkungen (CHAQ)	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) bei Beobachtungsbeginn			Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) zum 12-Monats-Follow-up		
	<i>n</i>	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)	<i>n</i>	<i>MW</i> (<i>SD</i>)	<i>Median</i> (<i>IQR</i>)
Keine	203	86,2 (12,4)	88,5 (81,0-94,0)	347	91,3 (9,6)	94,0 (87,5-98,8)
Leicht	210	71,7 (15,1)	75,0 (61,9-83,3)	159	82,0 (11,7)	83,3 (75,0-91,7)
Mittel	130	61,4 (15,1)	60,7 (51,2-72,6)	63	69,6 (17,4)	71,4 (58,3-83,3)
Stark	45	47,5 (13,0)	50,0 (38,9-55,0)	19	57,1 (15,2)	57,1 (41,7-71,1)

Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Alltagsfunktion (CHAQ-Zunahme um $\geq 0,125$) im Verlauf ($n=60$) zeigten nach zwölf Monaten eine signifikant geringere allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) im Vergleich zu Patienten mit gleichbleibendem körperlichen Funktionszustand ($n=276$) ($p < 0,001$). Die Lebensqualität der Patienten mit einer Verbesserung der Alltagsfunktion ($n=252$; CHAQ-Abnahme um $\geq 0,88$) über den Zeitraum von zwölf Monaten war zum Follow-up signifikant besser als jene von Patienten mit unverändertem Funktionszustand ($p < 0,001$).

Schmerzstärke

Während zu Beobachtungsbeginn 77% der Betroffenen Schmerzen innerhalb der vergangenen sieben Tage angaben, waren das zum 12-Monats-Follow-up 54%. Abbildung 13 veranschaulicht die berichtete Schmerzstärke zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up.

Abbildung 13: Schmerzstärke (bewertet durch Eltern anhand einer NRS) der Kinder und Jugendlichen zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (Box-Whisker-Plot mit Median, Interquartilsabstand und Range)



Die Schmerzstärke der Patienten hing zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant mit der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) der Kinder und Jugendlichen ($p < 0,001$) zusammen. Je größer die Schmerzstärke, desto niedriger war die allgemeine Lebensqualität der Betroffenen.

3.4 Multivariable Analyse der mit der Lebensqualität assoziierten Faktoren

In dieser Analyse wurden die signifikanten Unterschiede zwischen der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) zu Beobachtungsbeginn und zum 12-Monats-Follow-up mit soziodemografischen und klinischen Parametern multivariabel geprüft. Für die multivariable Analyse wurden die Parameter berücksichtigt, die in der univariablen Analyse signifikante Assoziationen zur allgemeinen Lebensqualität zeigten. Außerdem wurden das Geschlecht, das Alter und die Erkrankungsdauer bei Einschluss als Kontrollvariablen in das Modell aufgenommen. Die Krankheitsaktivität wurde im multivariablen Modell durch den klinischen JADAS-10 berücksichtigt. Aus dem Grund werden die Globalbewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt, die Globaleinschätzung der Eltern und der Gelenkbefall im Modell nicht einzeln betrachtet. Die Beschreibung der Haushaltsgröße fand über die Variable nicht alleinerziehend versus alleinerziehend Eingang in die Analyse, da diese den stärksten Zusammenhang in der univariablen Analyse zur allgemeinen Lebensqualität zeigte (nicht berücksichtigt: Geschwister, Großeltern). Der Schulabschluss und die Berufsausbildung zeigten eine starke Korrelation ($r=0,67$). In der multivariablen Analyse wurde daher nur der Schulabschluss berücksichtigt, da

dieser eine stärkere Assoziation in der univariablen Analyse zeigte im Vergleich zur Berufsausbildung.

Das multivariable Modell zur allgemeinen Lebensqualität bei Einschluss erzielte eine Varianzaufklärung von 48%, beim Modell nach zwölf Monaten lag die Varianzaufklärung bei 55%. Bei Beginn der Erkrankung waren die Krankheitsaktivität (c-JADAS-10), die Schmerzstärke (NRS) und das Vorliegen von Funktionseinschränkungen (CHAQ) signifikant negativ mit der allgemeinen Lebensqualität (PedsQL 4.0) assoziiert. Im Mittel zeigten die Patienten alleinerziehender Eltern eine signifikant geringere allgemeine Lebensqualität ($\beta=-5,6$; $p=0,002$) im Vergleich zu nicht alleinerziehenden Eltern. Am stärksten (β_{ST}) waren die Krankheitsparameter Alltagsfunktion (CHAQ; $\beta_{ST}=-0,43$; $p<0,001$), gefolgt von der Schmerzstärke (NRS; $\beta_{ST}=-0,19$; $p<0,001$) und der Krankheitsaktivität (c-JADAS-10; $\beta_{ST}=-0,14$; $p=0,001$) mit der allgemeinen Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen zu Beobachtungsbeginn assoziiert (Vergleich Tabelle 13). Die Schmerzstärke (NRS; $\beta_{ST}=-0,47$; $p<0,001$) und die Funktionseinschränkungen (CHAQ; $\beta_{ST}=-0,31$; $p<0,001$) waren auch zwölf Monate nach Beobachtungsbeginn mit der allgemeinen Lebensqualität signifikant negativ assoziiert. Die Eltern von Patienten mit Psoriasisarthritis berichteten eine signifikant geringere allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0; $\beta=-4,1$; $p=0,024$) im Vergleich zur Gesamtgruppe (Vergleich Tabelle 13).

Tabelle 13: Assoziation zwischen allgemeiner Lebensqualität (PedsQL 4.0) und soziodemographischen und klinischen Parametern zum Beobachtungsbeginn und 12-Monats-Follow-up (multivariable Regressionsanalyse)

	Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) bei Beobachtungsbeginn				Allgemeine Lebensqualität (PedsQL 4.0) nach zwölf Monaten			
	β	95% KI	p-Wert	β_{ST}	β	95% KI	p-Wert	β_{ST}
Mädchen	0.75	-1.74; 3.25	0.553	0.02	0.45	-1.44; 2.35	0.638	0.02
Alter bei Einschluss	0.02	-0.25; 0.30	0.864	0.01	0.21	-0.02; 0.43	0.072	0.07
Erkrankungsdauer	0.11	0.00; 0.23	0.050	0.06	-0.01	-0.10; 0.07	0.794	-0.01
Niedriger versus hoher Schulabschluss	0.68	-1.59; 2.94	0.557	0.02	-0.84	-2.58; 0.90	0.345	-0.03
Nicht alleinerziehend versus Alleinerziehend	-5.58	-9.03; -2.13	0.002	-0.10	-1.86	-4.55; 0.83	0.174	-0.04
Systemische Arthritis	0.22	-5.36; 5.80	0.938	0.01	4.18	-0.39; 8.76	0.073	0.08
Oligoarthritis	1.74	-0.71; 4.19	0.163	0.05	-0.48	-2.48; 1.51	0.635	-0.02
Psoriasisarthritis	-0.19	-4.57; 4.19	0.933	0.01	-4.05	-7.55; -0.54	0.024	-0.08
Enthesitis-assoziierte Arthritis	0.28	-3.32; 3.87	0.880	0.01	-0.70	-3.47; 2.08	0.622	-0.02
Polyarthritis	0.00	-2.70; 2.70	0.999	0.01	1.93	-0.08; 3.94	0.060	0.07
c-JADAS-10 ¹	-0.40	-0.64; -0.16	0.001	-0.14	-0.26	-0.58; 0.06	0.112	-0.07
Schmerzen ¹	-1.32	-1.88; -0.75	<0.001	-0.19	-3.42	-4.07; -2.76	<0.001	-0.47
CHAQ ¹	-11.90	-14.13; -9.68	<0.001	-0.43	-8.73	-10.95; -6.50	<0.001	-0.31
csDMARD ²					-1.95	-4.04; 0.13	0.066	-0.07
bDMARD ²					-0.98	-3.36; 1.41	0.421	-0.03

β =Regressionskoeffizient; β_{ST} =standardisierter Regressionskoeffizient; bDMARD=biologisches Disease-modifying anti-rheumatic drug; csDMARD=konventionelles Disease-modifying anti-rheumatic drug; KI= Konfidenzintervall

¹ β für Anstieg um eine Einheit

²jeweils in den letzten zwölf Monaten

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von neu mit JIA diagnostizierten Kindern und Jugendlichen zu ermitteln. Hierfür wurden prospektive Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von neu an JIA erkrankten Patienten aus der Inzeptionskohorte ICON zum Einschlusszeitpunkt und nach zwölf Monaten analysiert. Mögliche klinische und nicht-klinische Parameter wurden betrachtet und zusammenfassend dargestellt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen war zu Beobachtungsbeginn eingeschränkt. Jedoch verbesserte sie sich im ersten Jahr der Behandlung signifikant und bestätigt diese zuvor aufgestellte Hypothese. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte sowohl zu Beobachtungsbeginn als auch zum 12-Monats-Follow-up gezeigt werden, dass klinische und nicht-klinische Parameter einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von neu mit JIA diagnostizierten Kindern und Jugendlichen hatten.

Neben klinischen Krankheitsparametern, wie Krankheitsaktivität, Schmerzen und körperliche Einschränkungen, hatte die Lebenssituation der Kinder und Jugendlichen zu Beobachtungsbeginn einen Einfluss auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität. Kinder und Jugendliche, die nur mit einem Elternteil zusammenlebten, wiesen eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf, als diejenigen, die mit beiden Elternteilen zusammenlebten. Demnach konnte auch die Hypothese bestätigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter JIA auch durch nicht-klinische Parameter beeinflusst wird. Nach einem Jahr fachspezifischer Versorgung konnte dieser Zusammenhang nicht mehr nachgewiesen werden. Jedoch blieben die Stärke der körperlichen Einschränkungen und die Höhe der Schmerzen weiterhin mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Die soziodemographischen Parameter wiesen zum 12-Monats-Follow-up in der multivariablen Analyse keine Assoziation zur Lebensqualität mehr auf. Zudem wurde ebenso bestätigt, dass sich die Einflussfaktoren zu Beobachtungsbeginn von denen zum 12-Monats-Follow-up unterscheiden.

Eine frühe fachspezifische Versorgung und die Kontrolle der körperlichen Einschränkungen und Schmerzen sind entscheidend. Weitere modifizierbare Einflussfaktoren wurden nicht nachgewiesen. Jedoch gibt es eine besonders gefährdete Gruppe. Kinder und Jugendliche mit

einer Psoriasisarthritis hatten eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu den Kindern und Jugendlichen, die an einer anderen JIA-Kategorie erkrankten.

Um eine umfassende Beurteilung der in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse vornehmen zu können, ist es wichtig, den Vergleich zu anderen ähnlichen Studien zu ziehen. In den folgenden Tabellen 14 und 15 werden die einzelnen Studien eingeführt. Um möglichst vergleichbare Studien einzubinden, wurden diese nach zwei wesentlichen Gesichtspunkten ausgewählt: Die Selektion fokussierte sich auf Studien in westlichen Ländern, um hierbei große Qualitätsunterschiede in der Versorgung weitestgehend ausschließen zu können. Zusätzlich wurden Studien zum Vergleich herangezogen, wenn diese mindestens 150 JIA-Patienten eingeschlossen hatten. Der Fokus der ausgewählten Studien liegt auf den letzten 20 Jahren, da sich mit Einführung der Biologika die Behandlungsmöglichkeiten stark verbessert haben und somit die Vergleichbarkeit der Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität besser gegeben ist.

Tabelle 14: Vergleich der vorliegenden Arbeit zu anderen Studien mit Inzeptionskohorten zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA

Studie (Ort)	Studienart	Studienpopulation	Lebensqualität bei Einschluss		
Vorliegende Arbeit 2021, ICON¹ (Deutschland)	Prospektive Langzeitbeobachtungsstudie, multizentrisch, national	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren§ Krankheitsaktivität (0-10): Baseline* 12-Monats-Follow-up* Schmerzen (0-10): Baseline* 12-Monats-Follow-up* CHAQ ² (0-3): Baseline* 12-Monats-Follow-up*	585 JIA ³ -Patienten 7,1 (3,2-11,9) 3,5 (2,7) 1,0 (1,3) 2,7 (2,6) 1,3 (2,0) 0,53 (0,67) 0,25 (0,49)	PedsQL 4.0 ⁴ Baseline§ 12-Monats-Follow-up§	75 (59,5-88,0) 89,3 (78,6-96,4)
Oen et al. 2018⁸⁴, ReACCh Out⁵ (Kanada)	Prospektive Langzeitbeobachtungsstudie, multizentrisch, national	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren Krankheitsaktivität (0-10)§ Schmerzen (0-10)§ CHAQ ² (0-3)§	1249 JIA ³ -Patienten ca. 10 2,8 (1,2-5,0) 2,9 (0,9-5,5) 0,4 (0,1-1,0)	Overall QoML ⁶ § HRQoML ⁷ Baseline§ 13-Monats-Follow-up§ JAQQ ⁸ Baseline§ 13-Monats-Follow-up§	8,5 (6,9-9,7) 7,8 (5,2-9,3) 8,9 (7,1-9,9) 2,7 (1,9-4,0) 1,8 (1,3-2,7)
Seid et al. 2014⁸⁵ (USA)	Prospektive Querschnittsstudie, 2 Zentren, national	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren* Krankheitsaktivität (0-10)* Schmerzen (0-10)* CHAQ ² (0-3)*	230 JIA ³ -Patienten 9,4 (4,5) 2,9 (2,5) 3,0 (2,7) 0,5 (0,7)	PedsQL 3.0 ⁹ §	77,6 (17,2)

¹ICON= Inception cohort of newly-diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis | ²CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire | ³JIA= juvenile idiopathische Arthritis | ⁴PedsQL 4.0= Pediatric Quality of Life Inventory (Range 0 bis 100), generisches Instrument⁷⁴ | ⁵ReACCh Out= The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes | ⁶Overall QoML= Overall Quality of My Life (Range 0 bis 10)⁸⁴ | ⁷HRQoML= Health related Quality of My Life (Range 0 bis 10)⁸⁴ | ⁸JAQQ= Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (Range 0 bis 7)⁸⁶ | ⁹PedsQL 3.0= Pediatric Quality of Life Inventory (Range 0 bis 100), Rheumatology Module⁷⁴ | §Median (Interquartilsrange) | *Mittelwert (Standardabweichung)

Tabelle 15: Vergleich zu anderen Studien zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA

Studie (Ort)	Studienart	Studienpopulation	Lebensqualität bei Einschluss	
Weitzman et al. 2018⁸⁷, CARRA¹ (USA)	Querschnittstudie, multizentrisch, national	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren* Krankheitsaktivität (0-10)* Schmerzen CHAQ ²	180 JIA ³ -Patienten 11,8 (3,6) 0,9 (1,3) nicht angegeben nicht angegeben	PedsQL 4.0 ⁴ * 76,7 (18,2)
Haverman et al. 2012⁶³ (Amsterdam, Niederlande)	Querschnittstudie, multizentrisch, lokal	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren* Krankheitsaktivität (0-100)§ Schmerzen (0-100)* CHAQ ²	152 JIA ³ -Patienten 13,0 (3,4) 17 (0-94) 30,5 (29,5) nicht angegeben	PedsQL 4.0 ⁴ : 6-7 Jahre* 70,3 (23,0) 8-12 Jahre* 71,7 (14,1) 13-18 Jahre* 71,9 (17,4)
Gutierrez-Suarez et al. 2007⁶¹, PRINTO⁵ (Europa, Lateinamerika)	Querschnittsstudie, multizentrisch, international	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren* Krankheitsaktivität (0-10)* Schmerzen (0-10)* CHAQ2 (0-3)*	3167 JIA ³ - und reaktive Arthritis Patienten 10 (4,3) 3,0 (2,5) 2,7 (2,7) 0,7 (0,7)	CHQ, PhS ⁶ * ca. 44 CHQ, PsS ⁷ * ca. 47
Oliveira et al. 2007⁸⁸, PRINTO⁵ (Europa, Lateinamerika)	Querschnittsstudie, multizentrisch, international	Fallzahl, <i>n</i> Alter bei Einschluss in Jahren* Krankheitsaktivität (0-10)* Schmerzen (0-10)* CHAQ ² (0-3)*	3324 JIA ³ - und reaktive Arthritis Patienten) 10 (4,4) 3,0 (2,6) 2,7 (2,8) 0,8 (0,8)	CHQ, PhS ⁶ * 44,5 (10,6) CHQ, PsS ⁷ * 47,6 (8,7)

¹CARRA= Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance | ²CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire | ³JIA= juvenile idiopathische Arthritis | ⁴PedsQL 4.0= Pediatric Quality of Life Inventory (Range 0 bis 100), generisches Instrument⁷⁴ | ⁵PRINTO= Paediatric Rheumatology International Trials Organization | ⁶CHQ=Child Health Questionnaire, PhS=Physical Score (Range 0 bis 100)⁸⁹ | ⁷CHQ=Child Health Questionnaire, PsS=Psychological Score (Range 0 bis 100)⁸⁹ | ⁸Overall QoML= Overall Quality of My Life (Range 0 bis 10)⁸⁴ | §Median (Interquartilsrange) | *Mittelwert (Standardabweichung)

In den Studien (Vgl. Tabellen 14 und 15) wurden ebenfalls multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei konnte der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und den klinischen Krankheitsparametern ebenfalls gezeigt werden. Bei Gutierrez-Suarez et al.⁶¹ und Oliveira et al.⁸⁸ ergab sich diese Assoziation für die gleichen drei Krankheitsparameter (Schmerzen, körperliche Einschränkungen, Krankheitsaktivität), wie bei der vorliegenden Arbeit. Seid et al.⁸⁵ und Haverman et al.⁶³ wiesen den Zusammenhang ebenso für die Schmerzen und körperlichen Einschränkungen nach und Weitzman et al.⁸⁷ nur für die Schmerzen. Nur bei Haverman et al.⁶³ wurde auch die Krankheitsaktivität in die multivariable Analyse einbezogen, jedoch ergab sich keine Assoziation zur Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen. Da es sich bei der zuletzt genannten Studie nicht um eine Inzeptionskohorte handelt lag das Alter bei Einschluss höher als bei den anderen Studien. Zudem war die Krankheitsaktivität bei den Patienten von Haverman et al.⁶³ niedriger als bei den in Tabelle 14 genannten Inzeptionskohorten.

Weitzman et al.⁸⁷ haben zudem eine Assoziation zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der medikamentösen Behandlung festgestellt. Kinder und Jugendliche mit Nebenwirkungen durch die Einnahme von Methotrexat hatten eine signifikant schlechtere Lebensqualität. In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Behandlung mit csDMARD gefunden werden. Durch den Einschluss von neu mit JIA diagnostizierten Kindern und Jugendlichen und der damit verbundenen kurzen Erkrankungs- und Behandlungsdauer bestand womöglich noch keine ausreichend große Einschränkung durch die medikamentöse Behandlung mit csDMARDs. Vermutlich war deshalb die gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zum 12-Monats-Follow-up durch csDMARDs noch nicht signifikant eingeschränkt.

Keine der in Tabellen 14 und 15 genannten Studien untersuchte, ob die JIA-Kategorie in einer multivariablen Analyse in deren Studienpopulation eine Assoziation zur Lebensqualität zeigte. Die Lebenssituation wurde in keiner dieser Studien erfasst. Somit stellt die vorliegende Arbeit die erste Arbeit dar, die die Lebenssituation bei Kindern und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten JIA betrachtete.

Wie bereits beschrieben war die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Betrachtung zu Beobachtungsbeginn eingeschränkt. Eine ähnlich niedrige Lebensqualität zu Beobachtungsbeginn konnte bei Oen et al.⁸⁴, Weitzman et al.⁸⁷, Seid et al.⁸⁵ und Haverman et al.⁶³ aufgezeigt werden, auch wenn ein direkter Vergleich durch unterschiedlich verwendete Messinstrumente für manche Studien nur bedingt möglich ist. Die allgemeine

gesundheitsbezogene Lebensqualität war bei den Kindern und Jugendlichen in Gutierrez-Suarez et al.⁶¹ und Oliveira et al.⁸⁸ höher. Dies könnte daran liegen, dass bei diesen Untersuchungen das Erkrankungsalter bereits mehrere Jahre betrug. (Vergleich Tabellen 14 und 15)

Beim Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit von der JIA-Kategorie ist ersichtlich, dass bei der vorliegenden Arbeit die Oligoarthritis und die Enthesitis-assoziierte Arthritis den höchsten Wert zu Beobachtungsbeginn zeigten. Auch bei Oen et al.⁸⁴ haben die Kinder und Jugendlichen mit einer Oligoarthritis die besten Lebensqualitätswerte zum Einschlusszeitpunkt. Hingegen haben bei Oen et al.⁸⁴ die Kinder und Jugendlichen mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis oder einer Rheumafaktor-positiven Polyarthritits die geringste Lebensqualität. In der Studie von Oliveira et al.⁸⁸ hatten die beste Lebensqualität die Kinder und Jugendlichen mit einer persistierenden Oligoarthritis. Zu den anderen betrachteten Studien wurden hierzu keine Aussagen getroffen.

Bei der Betrachtung der einzelnen Teilbereiche der allgemeinen Lebensqualität ist ersichtlich, dass sich die Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit zu Beobachtungsbeginn im körperlichen und emotionalen Bereich am stärksten und im sozialen Bereich am wenigsten beeinflusst fühlten. Dies wurde bei Haverman et al.⁶³ ebenfalls in der Altersgruppe der Sechs- bis Siebenjährigen ermittelt. Hingegen zeigte sich in den höheren Altersbereichen, dass der schulische Bereich der Lebensqualität am schlechtesten beurteilt wurde.⁶³ Die Studien von Oliveira et al.⁸⁸ und Gutierrez-Suarez et al.⁶¹ zeigten, dass die Kinder und Jugendlichen in ihrer Kohorte im physischen Bereich der Lebensqualität auch stärker eingeschränkt waren als im psychologischen Bereich. Die krankheitsspezifische Lebensqualität ergab in der vorliegenden Arbeit im Teilbereich der Behandlung die schlechteste Lebensqualität und im Bereich der täglichen Aktivitäten die beste. In den anderen betrachteten Studien^{61,63,84,85,87,88} wurden diese Bereiche nicht untersucht.

Nach einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten hat sich die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit neu diagnostizierter JIA in der vorliegenden Arbeit signifikant verbessert. Dies ist bei den Kindern und Jugendlichen in Oen et al.⁸⁴ ebenfalls zu beobachten.

Die Unterschiede in der Lebensqualität der einzelnen JIA-Kategorien haben sich sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Oen et al.⁸⁴ verringert. Am besten wurde die allgemeine Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit einer Enthesitis-assoziierten Arthritis bewertet. Dies war bereits bei Beobachtungsbeginn der Fall. Bei Oen et al.⁸⁴ wurde berichtet, dass Kinder und Jugendliche mit einer persistierenden Oligoarthritis die höchste Lebensqualität nach einem Jahr aufwiesen. Die schlechteste Lebensqualität nach einem Jahr zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei Kindern und

Jugendlichen mit einer Psoriasisarthritis und bei Oen et al.⁸⁴ bei der Rheumafaktor-positiven Polyarthrit. Letzteres war bereits zu Beobachtungsbeginn der Fall. Die Kinder und Jugendlichen mit einer Psoriasisarthritis hatten in der vorliegenden Arbeit stärkere körperliche Einschränkungen, eine schlechtere Globalbewertung der Gesundheit und eine höhere Krankheitsaktivität (NRS, cJADAS-10). Die im Verhältnis zu anderen Kategorien geringere Verbesserung der Lebensqualität für Kinder und Jugendliche mit einer Psoriasisarthritis könnte möglicherweise an der höheren Krankheitsaktivität, den stärkeren körperlichen Einschränkungen und den stärkeren Schmerzen liegen. Darüber hinaus lässt sich vermuten, dass die Hauterscheinungen der Psoriasis ebenfalls zu Einschränkungen der Lebensqualität führten. Auch das schlechtere Ansprechen der therapeutischen Maßnahmen ist denkbar.⁹⁰ Bei Oen et al. blieb der Unterschied in der Lebensqualität der einzelnen Kategorien bis 37 Monate nach Einschluss bestehen.⁸⁴

Nach dem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass die Kinder und Jugendlichen sich immer noch am wenigsten in ihrem sozialen Bereich der allgemeinen Lebensqualität eingeschränkt fühlten. Hingegen fühlten sich die Patienten in ihrem emotionalen Bereich der Lebensqualität am stärksten beeinflusst. Die krankheitsspezifische Lebensqualität blieb nach einem Jahr von allen Lebensbereichen in den täglichen Aktivitäten am besten und in den Behandlungen am schlechtesten. In den anderen betrachteten Studien^{61,63,85,87,88} sind leider keine Erkenntnisse dazu berichtet worden.

Alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten klinischen Variablen ergaben in der univariablen Analyse sowohl zu Beobachtungsbeginn als auch zum 12-Monats-Follow-up eine signifikante Assoziation mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus gab es weitere soziodemographische Parameter, die eine Assoziation mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufwiesen. Dabei spielt die Bildung der Eltern sowie die Summe der Haushaltsmitglieder eine relevante Rolle.

Die vorliegende Untersuchung konnte die zuvor aufgestellte Hypothese bestätigen, dass Kinder und Jugendliche mit einer JIA und niedriger Schulbildung der Eltern eine geringere gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Beobachtungsbeginn aufwiesen. Diese Erkenntnis konnte bei Oen et al.⁸⁴ ebenfalls zum Einschlusszeitpunkt nachgewiesen werden. Die Analyse in der vorliegenden Arbeit ergab außerdem, dass Kinder und Jugendliche von Eltern mit einem Hochschulstudium eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten als diejenigen von Eltern mit einem Fachhochschulabschluss. Auch Haverman et al.⁶³ betrachteten die elterliche Bildung, sie konnten aber keine statistisch signifikante Assoziation zur Lebensqualität der

Kinder und Jugendlichen zeigen. Allerdings kann dies daran liegen, dass es sich hierbei nicht wie bei Oen et al.⁸⁴ und der vorliegenden Arbeit um eine Inzeptionskohorte handelt. Die Bildung der Eltern scheint demnach zu Erkrankungsbeginn für die Lebensqualität relevant zu sein. Die Versorgung an hochspezialisierten Zentren kann vermutlich durch die fachspezifische Unterstützung den Einfluss der Bildung der Eltern auf die allgemeine Lebensqualität im Verlauf der Erkrankung gut ausgleichen. Weitzman et al.⁸⁷ und Seid et al.⁸⁵ haben Informationen zur beruflichen Bildung der Eltern erfasst, allerdings nicht deren potentielle Einflüsse auf die Lebensqualität untersucht. Oliveira et al.⁸⁸ und Gutierrez-Suarez et al.⁶¹ trafen in ihrer Arbeit keine Aussage zu diesem Zusammenhang.

Um in der vorliegenden Arbeit den Einfluss des Zusammenlebens mit Anderen beurteilen zu können, wurden die Haushaltsgröße und das Vorhandensein bestimmter Familienmitglieder im Haushalt untersucht. Hierbei wurde gezeigt, dass je größer die Anzahl von Haushaltsmitgliedern zum Einschlusszeitpunkt war, desto besser war auch die Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit einer JIA. Denkbar ist, dass durch eine höhere Anzahl an Haushaltsmitgliedern eine bessere Unterstützung der Kinder und Jugendlichen gewährleistet werden kann. Ein positiver Einfluss ergab sich durch die Mutter, den Vater und die Geschwister. Das Zusammenleben mit Großeltern hatte zum 12-Monats-Follow-up eine positive Assoziation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen. Keiner der hier betrachteten Vergleichsstudien (Vgl. Tabelle 14 und 15) hat den Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Haushaltsgröße untersucht. Außerdem muss noch einschränkend angemerkt werden, dass es weitere konfundierende Faktoren zum Beziehungsstatus der Eltern gibt, die diese Assoziation erklären könnten. Es ist zum Beispiel denkbar, dass alleinerziehende Eltern tendenziell einen schlechteren sozioökonomischen Status aufweisen könnten.

Bei der Untersuchung von Effekten der regionalen Zugehörigkeit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich eine Assoziation. Bei dem Vergleich von im Norden lebenden Kindern und Jugendlichen mit JIA mit im Süden lebenden Patienten zeigte sich, dass diejenigen im Norden eine höhere Lebensqualität zum 12-Monats-Follow-up aufwiesen als diejenigen im Süden Deutschlands. Für diese Assoziation gibt es nach aktuellem Wissensstand keine rationale Erklärung. Der einzige signifikante Unterschied ergab sich in den körperlichen Einschränkungen. Kinder und Jugendliche mit einem Wohnort im Süden hatten zum 12-Monats-Follow-up stärkere körperliche Einschränkungen als die Patienten mit einem Wohnort im Norden. Die Bildung der Eltern, die Lebenssituation oder andere klinische Parameter zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen im Norden und im Süden lebenden JIA-Patienten.

Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten und dem Wohnsitz nach Bundesland oder Stadtgröße ermittelt werden. In den anderen betrachteten Studien wurden keine Unterschiede in der regionalen Zugehörigkeit innerhalb eines Landes untersucht.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Assoziation des Alters, des Geschlechtes oder der Herkunft der Eltern der Kinder und Jugendlichen mit der Lebensqualität ermittelt werden.

Weitzman et al.⁸⁷ und Haverman et al.⁶³ konnten keinen signifikanten Zusammenhang für das Alter zeigen. Hingegen ergab sich bei den Kindern und Jugendlichen in der Studie von Oen et al.⁸⁴, dass ein höheres Alter zu Beobachtungsbeginn mit einer persistierend schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einherging. Hier zeigte sich, dass ältere Kinder und Jugendliche eine schlechtere Lebensqualität aufwiesen als Kinder und Jugendliche, die bei Einschluss jünger waren. Diese Assoziation ergab sich vermutlich dadurch, dass in der Studienpopulation von Oen et al.⁸⁴ im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit mehr Kinder und Jugendliche an einer Rheumafaktor-positiven Polyarthrititis und weniger Patienten an einer Oligoarthrititis erkrankt waren. Da Patienten mit einer Oligoarthrititis eher jünger sind und meist eine bessere Lebensqualität aufweisen als diejenigen mit einer Rheumafaktor-positiven Polyarthrititis.

Auch Weitzman et al.⁸⁷ konnte keine Assoziation zwischen dem Geschlecht und der Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen aufzeigen. Oen et al.⁸⁴ stellten fest, dass die JIA bei Jungen weniger starken Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität hatte im Vergleich zu weiblichen JIA-Patienten. Dies ergab sich vermutlich durch die im Vergleich zu den anderen Studien stärkere Repräsentation der Enthesitis-assoziierten Arthritis, die in der Regel eine bessere Lebensqualität aufweisen als andere JIA-Kategorien.

Ein Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit wurde bei Oen et al.⁸⁴ nicht nachgewiesen. Bei Weitzman et al.⁸⁷ konnte eine bessere Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen mit JIA mit weißem oder nicht-hispanischem Hintergrund im Vergleich zu den anderen Ethnien aufgezeigt werden. Dennoch ist die Assoziation mit Vorsicht zu betrachten, da alle anderen Ethnien in einer Gruppe zusammengefasst wurden. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit und des Herkunftslandes zwischen den betrachteten Studien ist sehr schwierig, da Patienten aus unterschiedlichen Ländern und sogar Kontinenten untersucht wurden. Darüber hinaus können die ethnische Zugehörigkeit und das Herkunftsland nicht

deckungsgleich behandelt werden, denn das Herkunftsland kann sich von der ethnischen Zugehörigkeit unterscheiden.

In den Studien von Seid et al.⁸⁵, Gutierrez et al.⁶¹ und Oliveira et al.⁸⁸ wurden die drei genannten Faktoren nicht untersucht.

4.1 Limitationen

Ein Ziel von ICON ist es, den Verlauf der JIA und somit auch die Vorhersage des Verlaufs einer JIA unter bestimmten gegebenen klinischen und nicht-klinischen Parametern besser zu erforschen. Damit können neue Therapien und deren Einfluss auf die Langzeitprognose besser verstanden werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Studienteilnehmer in elf Zentren aus ganz Deutschland eingeschlossen. Sowohl Kinder und Jugendliche aus ländlichen als auch städtischen Regionen wurden aufgenommen. Allerdings handelte es sich bei den Einschlusszentren um große kinderrheumatologische Zentren, wodurch möglicherweise eine Verzerrung in die Richtung schwererer Fälle aufgetreten sein könnte. Es ist außerdem zu beachten, dass die Patienten der ICON-Kohorte durch die Behandlung in spezialisierten Zentren eine intensivere medikamentöse und multiprofessionelle Therapie erfahren im Vergleich zur Gesamtheit der JIA-Patienten und daher in diesem Aspekt mit der generellen JIA-Population nicht vergleichbar ist (Vgl. Kerndokumentation⁹¹). Die großen Studienpopulationen von Gutierrez-Suarez et al.⁶¹ und Oliveira et al.⁸⁸ ergeben eine noch größere Variabilität, da sie nicht nur mehrere Zentren einbezieht, sondern eben auch viele Ländern über Kontinente hinweg. Weitergehende Analysen der Unterschiede in der Versorgung in verschiedenen Ländern kann dabei helfen eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen.

Die Erfassung der Lebensqualität ist bisher nicht Teil der Standard-Untersuchungen von Patienten mit JIA. Die standardmäßige Erfassung der Lebensqualität kann dazu beitragen den gesamten Verlauf der JIA besser erfassen zu können und nicht nur zu definierten Zeitpunkten. Durch die in der vorliegenden Arbeit einbezogenen festen Untersuchungspunkte kann nicht ausreichend beurteilt werden, wie sich die JIA und entsprechende Einflussfaktoren auf den Verlauf zwischen den Zeitpunkten ausgewirkt haben.

Kinder und Jugendliche wurden in ICON nicht direkt bei der Diagnosestellung eingeschlossen, sondern bis zu zwölf Monate danach. 97,3% der Patienten waren zu Beobachtungsbeginn bereits behandelt. Dadurch konnte vermutlich die Lebensqualität schon positiv beeinflusst worden sein. Eine bereits hohe Lebensqualität zu Beobachtungsbeginn könnte einen Einfluss auf die zu

untersuchenden Faktoren haben. Möglicherweise konnten durch diesen Bias einige Einflussfaktoren nicht ausreichend ermittelt werden.

Die Lebensqualität kann durch andere krankheitsunabhängige Faktoren beeinflusst werden, daher ist es wichtig sich in den folgenden Analysen allgemeine und krankheitsspezifische Lebensqualitätsmessinstrumente anzuschauen. Somit kann vermieden werden, dass diese Faktoren einen scheinbaren Einfluss auf die krankheitsspezifische Lebensqualität zeigen, obwohl die Einschränkung möglicherweise krankheitsunabhängig verursacht wurde.

Die Vergleichbarkeit von den Lebensqualitätsanalysen ist nur eingeschränkt möglich, da verschiedene Messinstrumente existieren und verwendet wurden. In zukünftigen Arbeiten sollten die gleichen Lebensqualitätsmessinstrumente über verschiedene Studienpopulationen verglichen werden, um die Aussagekraft zu erhöhen.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Fremdberichte in die Betrachtung einbezogen, weil über 50% der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen unter acht Jahre alt waren und demzufolge ein Selbstbericht nicht möglich war. Dennoch könnten die Erziehungsberechtigten die Bewertung anders vorgenommen und somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen haben.

Bei ICON handelt es sich um eine von insgesamt vier weltweit in den letzten 20 Jahren implementierten, publizierten multizentrischen JIA-Inzeptionskohorten: ReACCh Out (The Research in Arthritis in Canadian Children Emphasizing Outcomes, Kanada), CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, USA), CAPS (Childhood Arthritis Prospective Study, Großbritannien), Nordic-JIA (Skandinavien).

Durch die frühzeitige Aufnahme der Kinder und Jugendlichen nach Diagnosestellung kann eine gute Erfassung des Krankheitsverlaufs ermöglicht werden. Die prospektive Erfassung der Einflussfaktoren und das multizentrische Design sind weitere Stärken dieser Studien. Ein weiterer Vorteil dieser Studien liegt in der hohen Fallzahl, die eine gute Repräsentation der Population ermöglicht. Mit ICON konnten circa ein Drittel der erwarteten Neuerkrankungen an JIA im Rekrutierungszeitraum in Deutschland erfasst werden. Somit können mögliche Einflussfaktoren ausreichend gut studiert werden, um Langzeitauswirkungen und Folgeschäden zu vermeiden und eine frühzeitige Therapie einzuleiten.

4.2 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag im Verständnis von Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten JIA. Die Erkenntnisse aus dieser und vergleichbaren Studien können Hinweise liefern, um frühzeitig Patienten mit einer schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu identifizieren und entsprechende Maßnahmen in den Behandlungsplan integrieren zu können. Darüber hinaus kann das Wissen um die Einflussfaktoren helfen, bestimmten negativen Faktoren entgegen zu wirken. Außerdem sollte es zu einer standardisierten Erfassung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA im klinischen Alltag kommen. Dies trägt zum Sichtbarmachen der aktuellen Lebensqualität bei und kann dabei helfen, Maßnahmen zu ergreifen, um die Lebensqualität wieder zu verbessern. Regelmäßiges Erfassen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann ein besseres Verständnis über die Einschränkungen der Lebensqualität im Leben von Kindern und Jugendlichen mit JIA liefern und so eine Anpassung der Unterstützung und Therapie ermöglichen.

Modifizierbare Faktoren, wie die Krankheitsaktivität, die Stärke der Schmerzen und die körperlichen Einschränkungen sollten regelmäßig erfasst werden, da diese einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit JIA zeigten. Rechtzeitige Therapieanpassungen können dabei helfen den Verlauf besser zu kontrollieren, um Langzeiteinschränkungen vorzubeugen. Das Wissen um die nicht modifizierbaren Einflussfaktoren, wie die Lebenssituation und die Bildung der Eltern, kann dabei helfen in diesen Fällen ein besonderes Augenmerk auf psychosoziale und emotionale Unterstützungsangebote zu legen.

Der Vergleich der Ergebnisse ähnlicher Studien hat gezeigt, dass es nur sehr wenige Studien mit großer Fallzahl gibt, die zusätzlich auch den Fokus auf neu mit einer JIA diagnostizierten Kindern und Jugendlichen legen. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit auch teilweise schwierig, weil die soziodemographischen und klinischen Daten der Studienpopulationen teils sehr variieren. Zusätzlich sind Unterschiede in der Methodik und der Verwendung der Messinstrumente beim Ziehen vergleichbarer Schlüsse herausfordernd. Die vorliegende Arbeit hat bei der Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Lebensqualität einen Fokus darauf gelegt die Perspektive des Arztes und die der Eltern aufzunehmen. Dies erhöht die Validität der Aussagen. Neue Ansatzpunkte für das Verständnis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von

Kindern und Jugendlichen sowie deren Einflüsse konnten mit der vorliegenden Arbeit geleistet werden.

Zukünftige Analysen sollten neben der Fremdeinschätzung der Eltern auch die Selbsteinschätzung der Kinder und Jugendlichen zur Lebensqualität mit einbeziehen. Dies kann dabei helfen, Behandlungsstrategien zu verbessern und dementsprechend auch die Lebensqualität. Zusätzlich sollten die einzelnen Teilbereiche der Lebensqualität besser untersucht werden, um diese auch gezielt zu verbessern. Dabei sollte der Fokus nicht nur auf krankheitsspezifischen Symptomen liegen, um zum Beispiel auch die Effekte anderer Symptome und deren Einfluss zu verstehen. Wohlbefinden und körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessern sich im Verlauf der Erkrankung durch die Behandlung, allerdings verändert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich der Schmerz- und mentalen Komponente weniger stark.⁹² In diesem Teilbereich bedarf es weiterer Forschung. Vor allem familiäre und soziale Umstände sollten in zukünftigen Studien untersucht werden, um die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit aufzugreifen und zu erweitern.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche mit einer Psoriasisarthritis eine signifikant schlechtere Lebensqualität nach dem ersten Behandlungsjahr aufwiesen. Zukünftige Analysen sollten die einzelnen JIA-Kategorien beleuchten, um detailliertere Erkenntnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu gewinnen.

Studien mit Einschluss unmittelbar nach Diagnosestellung und entsprechend ohne den Einfluss einer begonnenen Therapie wären wünschenswert, um Einflüsse ohne vorherige Therapie besser beurteilen zu können

Ein besseres Verständnis der Auswirkungen einzelner soziodemographischer und klinischer Parameter auf die Lebensqualität ist ein wichtiger Teilaspekt für eine bessere Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit einer JIA.

VII Literaturverzeichnis

- 1 Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis and rheumatism*. Jan 2008;58(1):15-25.
- 2 Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C. CHRONIC ARTHRITIS IN CHILDHOOD. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011:211-235.
- 3 Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*. Nov 2009;5(11):616-626.
- 4 Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *The Journal of rheumatology*. Nov 1996;23(11):1968-1974.
- 5 Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. Mar 3 2007;369(9563):767-778.
- 6 Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. Aug 2007;33(3):441-470, vi.
- 7 Kwon HJ, Kim YL, Lee SM. Relation between functional ability and health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Phys Ther Sci*. Mar 2015;27(3):837-840.
- 8 Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. Feb 2004;31(2):390-392.

- 9 Prahalad S, Zeft AS, Pimentel R, Clifford B, McNally B, Mineau GP, Jorde LB, Bohnsack JF. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Aug 2010;62(8):2525-2529.
- 10 Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, Irvine RJ, Kendrick A. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
- 11 Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *The Journal of rheumatology*. Jul 2002;29(7):1520-1530.
- 12 Zink A, Albrecht K. [How frequent are musculoskeletal diseases in Germany?]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. May 2016;75(4):346-353.
- 13 Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Straume B, Rygg M. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Sep 2011;63(9):2809-2818.
- 14 Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, Davidson J, Gardner-Medwin J, Foster H, Baildam E, Wedderburn L, Thomson W. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford, England)*. Jul 2008;47(7):991-995.
- 15 Oen K, Tucker L, Huber AM, Miettunen P, Scuccimarri R, Campillo S, Cabral DA, Feldman BM, Tse S, Chedeville G, Spiegel L, Schneider R, Lang B, Ellsworth J, Ramsey S, Dancy P, Silverman E, Chetaille AL, Cameron B, Johnson N, Dorval J, Petty RE, Duffy KW, Boire G, Haddad E, Houghton K, Saint-Cyr C, Turvey SE, Benseler S, Cheang M, Yeung RS, Duffy CM. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis and rheumatism*. Aug 15 2009;61(8):1077-1086.

- 16 Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, Donaldson D, Bamshad MJ, Bohnsack J. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Dec 2004;50(12):4022-4027.
- 17 Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*. Jun 18 2011;377(9783):2138-2149.
- 18 Thatayatikom A, Modica R, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2021.
- 19 Prahalad S. Genetic analysis of juvenile rheumatoid arthritis: approaches to complex traits. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. Mar 2006;36(3):83-90.
- 20 Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis and rheumatism*. Nov 1999;42(11):2261-2268.
- 21 Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis and rheumatism*. Jun 2007;56(6):1974-1984.
- 22 Horneff GMK. Juvenile idiopathic Arthritis. *Praktische Kinder- und Jugendrheumatologie*. 1st ed. Berlin: De Gruyter; 2020:163-202.
- 23 Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JW, Cutolo M. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Jan 2005;52(1):16-26.
- 24 Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity reviews*. Mar 2010;9(5):A319-324.
- 25 Henoach MJ, Batson JW, Baum J. Psychosocial factors in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Mar 1978;21(2):229-233.

- 26** Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *International journal of epidemiology*. Jun 2005;34(3):664-671.
- 27** Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2019;11:253-267.
- 28** Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. Mar 2014;81(2):112-117.
- 29** Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis--from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford, England)*. Feb 2008;47(2):121-125.
- 30** Minden K, Niewerth M. [Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. Mar 2008;67(2):100, 102-106, 108-110.
- 31** Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan medical journal*. Apr 5 2017;34(2):90-101.
- 32** Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, Grom A, Foell D, Haas JP, Martini A, Gattorno M, Özen S, Prahalad S, Zeff AS, Bohnsack JF, Mellins ED, Ilowite NT, Russo R, Len C, Hilario MO, Oliveira S, Yeung RS, Rosenberg A, Wedderburn LR, Anton J, Schwarz T, Hinks A, Bilginer Y, Park J, Cobb J, Satorius CL, Han B, Baskin E, Signa S, Duerr RH, Achkar JP, Kamboh MI, Kaufman KM, Kottyan LC, Pinto D, Scherer SW, Alarcón-Riquelme ME, Docampo E, Estivill X, Gül A, de Bakker PI, Raychaudhuri S, Langefeld CD, Thompson S, Zeggini E, Thomson W, Kastner DL, Woo P. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Dec 29 2015;112(52):15970-15975.
- 33** Hügler B, Hinze C, Lainka E, Fischer N, Haas JP. Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile idiopathic arthritis points toward an

- autoimmune phenotype later in the disease course. *Pediatric rheumatology online journal*. 2014;12:28.
- 34** Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, Viola S, Martini A. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of pediatrics*. May 2005;146(5):598-604.
- 35** Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Current opinion in rheumatology*. Sep 2002;14(5):548-552.
- 36** Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. Nov 2015;64:113-124.
- 37** Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Sep 2002;46(9):2392-2401.
- 38** Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open access rheumatology : research and reviews*. 2019;11:19-31.
- 39** Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer R, Saurenmann RK, Spiegel L, Cameron B, Tse SM, Silverman E. Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatric rheumatology online journal*. Mar 15 2013;11(1):11.
- 40** Takken T, van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Physical activity and health related physical fitness in children with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2003;62(9):885-889.
- 41** Moorthy LN, Peterson MG, Hassett AL, Lehman TJ. Burden of childhood-onset arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2010;8:20.
- 42** Solari N, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Vitale R, Ruperto N, Ullmann N, Filocamo G, Martini A, Ravelli A. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic

- arthritis: a cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis and rheumatism*. Nov 15 2008;59(11):1571-1579.
- 43** Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Hormone research*. Nov 2009;72 Suppl 1:20-25.
- 44** Limenis E, Grosbein HA, Feldman BM. The relationship between physical activity levels and pain in children with juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology*. Feb 2014;41(2):345-351.
- 45** Mullick MS, Nahar JS, Haq SA. Psychiatric morbidity, stressors, impact, and burden in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of health, population, and nutrition*. Jun 2005;23(2):142-149.
- 46** Muller-Godeffroy E, Lehmann H, Kuster RM, Thyen U. [Quality of life and psychosocial adaptation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. Apr 2005;64(3):177-187.
- 47** Ding T, Hall A, Jacobs K, David J. Psychological functioning of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis is related to physical disability but not to disease status. *Rheumatology (Oxford, England)*. May 2008;47(5):660-664.
- 48** Turkel S, Pao M. Late Consequences of Pediatric Chronic Illness. *The Psychiatric clinics of North America*. Dec 2007;30(4):819-835.
- 49** Stagi S, Cavalli L, Signorini C, Bertini F, Cerinic MM, Brandi ML, Falcini F. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis research & therapy*. Mar 31 2014;16(2):R83.
- 50** Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis and rheumatism*. Mar 2003;48(3):767-775.

- 51** Baltruschat K, Deuter C, Foeldvari I, Ganser G, Haas J-P, Hinze C, Holzinger D, Hospach A, Huppertz H-I, Illhardt A, Jung M, Kallinich T, Klein A, Minden K, Mönkemöller K, Mrusek S, Niehues T, Neudorf U, Schneider M, Schoof P, Thon A, Wachowsky M, Wagner N. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ 2019; 3. Auflage: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-020.html>. Accessed 24.05.2021.
- 52** Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Foll D, Heiligenhaus A, Ganser G, Horneff G, Haas JP, Minden K. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD open*. 2015;1(1):e000074.
- 53** WHO. WHOQOL-BREF Introduction, Administration, Scoring and Generic Version of the Assessment. 1996. Accessed 10.04.2016.
- 54** Andelmass R, Board R, Carman LL, Cummins B, Ferriss A, Friedman P, Michalos A, Samli J, Shapiro S, Sirgy J, Vitterso J, Veenhoven R. Quality of Life Definition and Terminology: A discussion document from the International Society for Quality of Life Studies. 1998. Accessed 13.04.2016.
- 55** WHO. Constitution of the world health organization. Paper presented at: Basic Documents2006.
- 56** Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. Aug 1999;8(5):447-459.
- 57** Gong GW, Barrera M, Beyene J, Bhat S, Carcao M, Lord S, Narayanan UG, Sung L, Young NL, Feldman BM. The Gap Study (GapS) interview--developing a process to determine the meaning and determinants of quality of life in children with arthritis and rheumatic disease. *Clinical and experimental rheumatology*. May-Jun 2007;25(3):486-493.

- 58** Ellert U, Kurth BM. [Health related quality of life in adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. May 2013;56(5-6):643-649.
- 59** Otto C, Ravens-Sieberer U. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. 2020; <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/gesundheitsbezogene-lebensqualitaet/>. Accessed 09.08.2021.
- 60** Amine B, Rostom S, Benbouazza K, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Health related quality of life survey about children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology international*. Jan 2009;29(3):275-279.
- 61** Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, Harjacek M, Nielsen S, Susic G, Mihaylova D, Huemer C, Melo-Gomes J, Andersson-Gare B, Balogh Z, De Cunto C, Vesely R, Pagava K, Romicka AM, Burgos-Vargas R, Martini A, Ruperto N. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. Feb 2007;46(2):314-320.
- 62** Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Apr 15 2006;55(2):199-207.
- 63** Haverman L, Grootenhuis MA, van den Berg JM, van Veenendaal M, Dolman KM, Swart JF, Kuijpers TW, van Rossum MA. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a Web-based survey. *Arthritis care & research*. May 2012;64(5):694-703.
- 64** Stevanovic D, Susic G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. Apr 2013;22(3):607-612.

- 65 Sawyer MG, Whitham JN, Robertson DM, Taplin JE, Varni JW, Baghurst PA. The relationship between health-related quality of life, pain and coping strategies in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. Mar 2004;43(3):325-330.
- 66 Storms M. *Krankheitskosten der frühen juvenilen idiopathischen Arthritis* [Dissertation]: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2015.
- 67 Kurt P. *Krankheitskostenanalyse der frühen juvenilen idiopathischen Arthritis -nach aktuellem Versorgungsstandard-* [Dissertation]: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2018.
- 68 Zink J. *Vitamin-D-Spiegel und Krankheitsaktivität von Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis* [Dissertation]: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Charité- UNiversitätsmedizin Berlin; 2021.
- 69 Sengler C, Zink J, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Horneff G, Kessel C, Ganser G, Thon A, Haas JP, Hospach A, Weller-Heinemann F, Heiligenhaus A, Foell D, Zink A, Minden K. Vitamin D deficiency is associated with higher disease activity and the risk for uveitis in juvenile idiopathic arthritis - data from a German inception cohort. *Arthritis research & therapy*. Dec 13 2018;20(1):276.
- 70 Listing M, Monkemoller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis research & therapy*. May 30 2018;20(1):106.
- 71 Ganeva M, Fuehner S, Kessel C, Klotsche J, Niewerth M, Minden K, Foell D, Hinze CH, Wittkowski H. Trajectories of disease courses in the inception cohort of newly diagnosed patients with JIA (ICON-JIA): the potential of serum biomarkers at baseline. *Pediatric rheumatology online journal*. May 1 2021;19(1):64.

- 72 Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research*. Jul 2011;63(7):929-936.
- 73 Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *American journal of ophthalmology*. Sep 2005;140(3):509-516.
- 74 Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS. The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis and rheumatism*. Mar 2002;46(3):714-725.
- 75 Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Dec 1994;37(12):1761-1769.
- 76 Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clinical and experimental rheumatology*. Jul-Aug 2001;19(4 Suppl 23):S1-9.
- 77 Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis and rheumatism*. Aug 2001;44(8):1768-1774.
- 78 Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Barron A, Baldwin N, Trombley M, Johnson AL, Kress A, Lovell DJ, Giannini EH. Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire. *The Journal of rheumatology*. Jan 2005;32(1):150-161.
- 79 McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, Gardner-Medwin J, Lunt M, Wedderburn LR, Thomson W, Hyrich KL. Validity of a

- three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. Dec 2013;72(12):1983-1988.
- 80** Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A, Paediatric Rheumatology International Trials O. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. May 15 2009;61(5):658-666.
- 81** Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, Pistorio A, Bovis F, Ruperto N, Martini A, Ravelli A. Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis care & research*. Nov 2014;66(11):1703-1709.
- 82** Milbert A. Laufende Stadtbeobachtung - Raumabgrenzungen. 2014;
http://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/Raumbeobachtung/Raumabgrenzungen/StadtGemeindetyp/StadtGemeindetyp_node.html. Accessed 05.02.2017.
- 83** Mieg HA. Metropolen: Begriff und Wandel. In: Oberste J, ed. *Metropolitat in der Vormoderne - Konstruktionen urbaner Zentralitat im Wandel*: Schnell & Steiner GmbH; 2012:S. 11-34.
- 84** Oen K, Guzman J, Dufault B, Tucker LB, Shiff NJ, Duffy KW, Lee JJY, Feldman BM, Berard RA, Dancey P, Huber AM, Scuccimarri R, Cabral DA, Morishita KA, Ramsey SE, Rosenberg AM, Boire G, Benseler SM, Lang B, Houghton K, Miettunen PM, Chedeville G, Levy DM, Bruns A, Schmeling H, Haddad E, Yeung RSM, Duffy CM. Health-Related Quality of Life in an Inception Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis care & research*. Jan 2018;70(1):134-144.
- 85** Seid M, Huang B, Niehaus S, Brunner HI, Lovell DJ. Determinants of health-related quality of life in children newly diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research*. Feb 2014;66(2):263-269.

- 86** Duffy CM, Arsenault L, Duffy KN, Paquin JD, Strawczynski H. The Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire--development of a new responsive index for juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology*. Apr 1997;24(4):738-746.
- 87** Weitzman ER, Wisk LE, Salimian PK, Magane KM, Dedeoglu F, Hersh AO, Kimura Y, Mandl KD, Ringold S, Natter M. Adding patient-reported outcomes to a multisite registry to quantify quality of life and experiences of disease and treatment for youth with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of patient-reported outcomes*. 2018;2.
- 88** Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, Saad-Magalhães C, Murray KJ, Bae SC, Joos R, Foeldvari I, Duarte-Salazar C, Wulffraat N, Lahdenne P, Dolezalova P, de Inocencio J, Kanakoudi-Tsakalidou F, Hofer M, Nikishina I, Ozdogan H, Hashkes PJ, Landgraf JM, Martini A, Ruperto N. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis and rheumatism*. Feb 15 2007;57(1):35-43.
- 89** Hullmann SE, Ryan JL, Ramsey RR, Chaney JM, Mullins LL. Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis care & research*. 2011;63(S11):S420-S430.
- 90** Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Apr 2017;46(5):584-593.
- 91** Minden K, M. N. Rheumakranke Kinder und Jugendliche: Kerndokumentation und Prognose. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2012:237–243.
- 92** Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Aasland A, Lerdal A, Flato B. Physical Functioning, Pain, and Health-Related Quality of Life in Adults With Juvenile Idiopathic

Arthritis: A Longitudinal 30-Year Followup Study. *Arthritis care & research*. May 2018;70(5):741-749.

VIII Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ewelina Türk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis‘ – ‚Determinants on the quality of life of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

X Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

XI Publikationsliste

- Gilbert S, Fenech M, Idris A, **Türk E.** Periodic Manual Algorithm Updates and Generalizability: A Developer's Response. Comment on "Evaluation of Four Artificial Intelligence-Assisted Self-Diagnosis Apps on Three Diagnoses: Two-Year Follow-Up Study". *Journal of medical Internet research*. Jun 16 2021;23(6):e26514.
- Gilbert S, Mehl A, Baluch A, Cawley C, Challiner J, Fraser H, Millen E, Montazeri M, Multmeier J, Pick F, Richter C, **Türk E.** Upadhyay S, Virani V, Vona N, Wicks P, Novorol C. How accurate are digital symptom assessment apps for suggesting conditions and urgency advice? A clinical vignettes comparison to GPs. *BMJ open*. Dec 16 2020;10(12):e040269.
- Ronicke, S., Hirsch, M.C., **Türk, E.**, Larionov, K., Tientcheu, D. and Wagner, A.D., 2019. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), p.69.
- Rath B, Tief F, Obermeier P, **Tuerk E.** Karsch K, Muehlhans S, Adamou E, Duwe S, Schweiger B.. (2012). Early detection of influenza A and B infection in infants and children using conventional and fluorescence-based rapid testing. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 55. 329-33. 10.1016/j.jcv.2012.08.002.
- Rath B, von Kleist M, Tief F, Karsch K, **Tuerk E.** Muehlhans S, Louis F, Skopnik H, Schweiger B, Duwe S. "Virus load kinetics and resistance development during oseltamivir treatment in infants and children infected with Influenza A(H1N1) 2009 and Influenza B viruses." *The Pediatric infectious disease journal* 31 9 (2012): 899-905 .

XII Danksagung

Ich widme diese Arbeit meinen zu früh verstorbenen Eltern Renata und Frank Türk.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Kirsten Minden für die Überlassung des Dissertationsthemas und das damit verbundene Vertrauen. Ebenso geht mein Dank an Martina Niewerth als meine Zweitbetreuerin. Zudem möchte ich mich ganz herzlich auch bei Dr. Jens Klotschke bedanken für seine tatkräftige Unterstützung bei statistischen Themen.

Einen besonders lieben Dank geht an meinen Lebenspartner Marcel für die Unterstützung und stetige Ermutigung in der Umsetzung dieser Arbeit, auch in Momenten in denen ich selbst nicht mehr an den Abschluss der Arbeit geglaubt habe. Danke an alle meine Verwandten und Freunde, die mich in den vergangenen Jahren aufgrund des Zeitmangels seltener als gewünscht gesehen haben.

Zu guter Letzt ein Dankeschön an meine Tochter Lea, die einige Male auf das Spielen verzichten musste, damit ich diese Arbeit vollenden konnte.